

Clinica medica militarizzata di Torino
diretta dal Sen. C. BOZZOLO

Ospedale Militare di Riserva Regina Margherita di Torino
diretto dal Colonnello Dott. N. SATTI

Prof. **F. MICHELI**, *Ten. Col. Medico di complemento*
e **G. SATTA**, *Aiuto della Clinica*

Ricerche su di un'epidemia di ittero castrense

Estratto dall'*Archivio per le Scienze Mediche*
Volume XLI - 1917



TORINO
S. LATTES & C., Editori
LIBRAI DELLA REAL CASA

1917

Clinica medica militarizzata di Torino
diretta dal Sen. Prof. C. Bozzolo

Ospedale Militare di Riserva Regina Margherita di Torino
diretto dal Colonnello Dott. N. SATTI

Prof. F. MICHELI, Ten. Col. Medico di complemento
e **G. SATTA**, *Aiuto della Clinica* (1)

Ricerche su di un'epidemia di ittero castrense ⁽²⁾

La questione della natura dell'ittero, che in forma squisitamente epidemica si è manifestato a varie riprese fra le truppe della nostra fronte e delle retrovie, specie nella seconda metà dell'anno testè decorso (1916), s'aggira oggi essenzialmente intorno al quesito se e in qual misura esso sia riconducibile ad una forma di spirochetosi.

Hanno posto l'interessante problema le mirabili conquiste sin dal 1915 compiute da una schiera di autori Giapponesi della scuola di R. Inada [*Inada, Ido, Kaneko, Hoki, Ito, Wani, Okuda* (3)] e un po' più tardi e in maniera, a quanto

(1) Osservazioni e ricerche già comunicate in gran parte alla R. Accademia di Medicina di Torino, nella seduta del 26 Gennaio 1917 (Cfr. Policlinico, Sezione pratica, f. 9, 1917).

(2) Lavoro e ricerche eseguite in parti uguali dai due Autori.

(3) Journ. of. exp. Med., v. 23, n. 3, 1 Marzo 1916.

È questo il primo lavoro riassuntivo, apparso in lingue europee, delle numerose pubblicazioni succedutesi in lingua giapponese e in giornali medici giapponesi, nel corso del 1915, a cominciare dal Febbraio 1915, nelle quali *Inada* e i suoi collaboratori hanno illustrato l'argomento della spirochetosi itteroemorragica in tutti i suoi aspetti, etiologico, clinico, anatomo-patologico, epidemiologico, profilattico e terapeutico.

pare, indipendente da alcuni autori Tedeschi [*Huebener* e *Reiter* (4), *Uhlenhut* e *Fromme* (5)], nel campo finora così oscuro di una particolare forma d'ittero infettivo primitivo, assai vicina per caratteri clinici e anatomo-patologici alla sindrome individualizzata da oltre 30 anni da *Weil* (6) e oggidì conosciuta generalmente sotto il nome di malattia di *Weil* o, da parte degli autori Francesi, di malattia di *Mathieu-Weil*.

Attraverso questi lavori fondamentali è stata, come è noto, fornita la dimostrazione che una nuova specie di spirocheta con caratteri morfologici e biologici ben definiti costituisce l'agente morboso sia della forma d'ittero infettivo che domina in maniera endemica in alcune parti del Giappone, sia di quella che è stata riscontrata in maniera più o meno diffusamente epidemica fra le truppe Tedesche.

Una spirocheta denominata *Spirochaeta ictero-haemorrhagiae* da *Inada* e *Ido* e, per alcune particolarità strutturali, su cui avremo campo di ritornare, *Spirochaeta nodosa* da *Huebener* e *Reiter*. Si tratta tuttavia di microorganismi essenzialmente identici, di cui gli autori sopraricordati e in special modo i Giapponesi — il cui recente lavoro riassuntivo costituisce un mirabile esempio di quanto possa rendere l'armonica collaborazione di tante forze intese ad uno stesso scopo — hanno studiato in maniera esauriente e completa le caratteristiche morfologiche, tintoriali e culturali, le manifestazioni patogene nelle cavie, il modo di ripartirsi negli organismi ammalati o sperimentalmente infettati, i fenomeni immunitari, le vie d'entrata e d'eliminazione, creando così d'un tratto una nuova entità etiologica e gettando nello stesso tempo le basi sperimentali per una scientifica profilassi e terapia della medesima.

È veramente un magnifico edificio dottrinale quello che le ricerche sopra accennate hanno costruito in così breve tempo,

(4) Deut. med. Woch., n. 43, 1915 e n. 1, 1916.

(5) Medic. Klinik, 1915, n. 44, 46 e 50 (3 comunicazioni).

(6) D. Arch. f. klin. Med., B. 39, 1886.

un edificio superbo e completo in ogni sua parte, cui necessariamente mirano e s'intonano tutte le ricerche posteriori sull'argomento, cosicchè è doveroso, prima di procedere oltre, riassumerne nella maniera più succinta gli elementi fondamentali, dopo aver premesso qualche cenno sul quadro morboso cui si riferiscono le ricerche degli autori Giapponesi e Tedeschi, cenno che potrà tornar utile a chi vorrà tracciare, sulla base delle ulteriori osservazioni clinico-etologiche, la sintesi nosografica di questa nuova forma di spirochetosi.

Il quadro morboso è fondamentalmente uguale e corrispondente, come accennammo, alla sindrome descritta da *Weil*, per quanto con note di gravità alquanto maggiori per la forma Giapponese, la cui mortalità oscilla fra il 30.6 o/o nella Clinica di *R. Inada* a *Kyushu* e il 48 o/o (*Nishi*). La tendenza alle emorragie, i fenomeni gastro-intestinali, i sintomi d'insufficienza da parte dell'apparato circolatorio sono cioè generalmente più intensi e soprattutto più frequenti le complicazioni (parotite ed altri processi suppurativi). La milza non è palpabile che nel 16 o/o circa dei casi. Non esistono o, per lo meno, non ci sono note indicazioni precise sulla mortalità dell'ittero infettivo, che è stato oggetto delle indagini degli autori Tedeschi; tuttavia essa è certo minore e, per ciò che riguarda il quadro sintomatico, per quanto è possibile arguire dalla descrizione che dei loro casi hanno tracciato, or è circa un anno, *Huebener* e *Reter* (7), esso è in breve il seguente. Inizio generalmente brusco, senza prodromi, con brivido più o meno spiccato, grave senso di malessere, febbre, ripugnanza al cibo e talora vomiti, forte iniezione delle congiuntive, cefalea e dolori muscolari spesso atroci, specialmente in corrispondenza dei polpacci.

La febbre come nel m. di *Weil*, per quanto con differenze individuali in vario senso: rapida salita della temperatura fino a 39° e più e poi, dopo un periodo variabile, defervescenza per lo più per lisi a gradinata, senza sudorazione e,

(7) Deutsche med. Woch., n. 5, 1916.

dopo un periodo di apiressia più o meno lungo, nuova e quasi costante ripresa febbrile di intensità e durata assai diverse.

Non molto spiccati in generale i fenomeni nervosi, durante il periodo febbrile, per quanto tutti i malati presentassero cefalea, vertigini, sonno irrequieto. Frequenti le manifestazioni emorragiche, anche sotto forma di emorragie capillari della cute. Costantemente colpiti i reni, per quanto in grado variabile da caso a caso; costante cioè l'albuminuria, manifestantesi per lo più già al II o III giorno di malattia, seguita in alcuni casi dalle manifestazioni di una vera forma acuta, spesso emorragica, di nefrite che in un caso determinò la morte in pochi giorni; ripetutamente osservata l'anuria, della durata perfino di 36 ore. Assai vario il comportamento dell'intestino, talora diarroico all'inizio o nel decorso della malattia, talora normale.

Assai precoce l'ittero, già accennato di solito in III giornata e raggiungente il suo massimo d'intensità in V-VII giornata; del resto ittero di grado e di durata assai variabili, con decolorazione più o meno manifesta delle feci.

Quasi sempre tumefatto e dolente il fegato, incostante il comportamento della milza.

In complesso il periodo febbrile e i più gravi fenomeni morbosi ad esso coordinati duravano 5-8-10 giorni, poi colla defervescenza s'iniziava il miglioramento e una graduale e più o meno rapida regressione dei sintomi obiettivi, quasi costantemente e transitoriamente interrotta da una ripresa febbrile (recidiva) di varia intensità.

L'agente specifico di questa forma morbosa, come della « malattia di Weil » Giapponese (un altro autore Giapponese, *Nishida* (8), ha confermato nel 1915 la scoperta di *Inada* e *Ido*), è adunque, come abbiain detto, una spirocheta appartenente con ogni verosimiglianza, assieme con le spirochete delle febbri ricorrenti, al gruppo delle emo-spirochete (*R. Inada* e *Ido*). La sua lunghezza raggiunge a un dipresso negli strisci di sangue degli ammalati di m. di *Weil*, ove

(8) Citato dagli autori Giapponesi *Inada*, *Ido*, ecc.

può trovarsi benchè in rarissimi esemplari nei primi giorni di malattia, il diametro di un globulo rosso o poco più; nel sangue di cavia sperimentalmente infettate per lo più 6-9 micron, al massimo 12-13, lo spessore circa 0,25 micron. Le due estremità sono affilate e l'una o l'altra o entrambe sono quasi sempre leggermente ricurve, cosicchè ne risultano non di rado delle figure a C o ad S. Esse presentano talvolta 2 o 3 larghe ondulazioni, tal'altra 4 o 5, più strette, non mai così regolari come nella spirocheta pallida.

Si colorano, benchè con qualche maggior difficoltà, cogli stessi metodi che servono alla colorazione delle spirochete sifilitiche.

A fresco non son visibili che al paraboloide, ove dimostrano una vivace mobilità e, secondo la descrizione che ne danno *R. Inada* e *Ido*, presentano per l'alternarsi di parti fortemente e scarsamente rifrangenti una struttura granulare, come se il loro corpo fosse costituito da una serie (25-40) di granuli splendenti giustaposti. Da questa struttura granulare, quale si osserva talvolta anche in preparati colorati col metodo di *Schaudinn-Hoffmann* o in quelli al nitrato d'argento, deriva forse la denominazione di *Spirochaeta nodosa* assegnata da *Huebener* e *Reiter* al parassita in discorso.

Il virus è in parte almeno, secondo *Inada* e *Ido* e *Huebener* e *Reiter*, filtrabile attraverso candele *Berkefeld V. N.* e *W.*, ciò che è peraltro negato da *Uhlenhut* e *Fromme* (9).

Comunque, durante i primi giorni di malattia, il virus circola nel sangue dei malati di morbo di *Weil*, donde, per iniezione sottocutanea o endoperitoneale, è trasmissibile ad alcuni animali di laboratorio e in special modo alle cavia, l'animale recettivo per eccellenza.

Mentre difatti l'infezione sperimentale delle scimmie e dei conigli (*Huebener* e *Reiter*) non determina che manifestazioni

(9) A noi non è mai riuscito di ottenere il passaggio di virus (sospensioni assai diluite di fegato di cavia sperimentalmente infettate) attraverso candele *Berkefeld N.* Anche *Cesa-Bianchi* riferisce recentemente che il virus non è filtrabile attraverso candele *Berkefeld* e *Chamberland*.

morbose più o meno rapidamente transitorie ed è senza successo quella del ratto e del topo (*Huebener e Reiter*), l'inesto nelle cavie di 1-2 cmc. di sangue, prelevato non oltre la prima settimana di malattia, può dar luogo dopo un periodo variabile di latenza clinica ad un caratteristico quadro morboso, di cui la febbre, l'iperemia della congiuntiva bulbare, le manifestazioni emorragiche (emorragie congiuntivali, nasali, petecchie), l'albuminuria nefritica e un po' più tardi l'ittero costituiscono gli elementi principali; quadro che tra la V e la XIII giornata dall'iniezione si chiude con la morte, preceduta da ipotermia e da sintomi di collasso.

L'infezione delle cavie è possibile anche mercè l'inoculazione di orine, specie di orine emesse in periodo piuttosto tardivo oltre il X giorno di malattia (autori Giapponesi, *Huebener e Reiter*, *Uhlenhut e Fromme*), l'eliminazione delle spirochete colle orine — che costituiscono per conseguenza il principale veicolo di diffusione del virus nel mondo esterno — iniziandosi appunto in misura chiaramente apprezzabile a 10-12 giorni di distanza dall'inizio del male e potendo protrarsi fino al XL giorno e oltre, pur essendo massima tra il XVIII e il XXIII giorno (*Ido, Hoki e Ito*).

E possono aversi risultati positivi, per quanto con frequenza assai minore, anche mercè l'inoculazione in cavie di feci o di escreato bronchiale emorragico (*Ido, Hoki, Ito*) di ammalati di m. di *Weil*.

Al caratteristico quadro morboso corrisponde nelle cavie sperimentalmente infettate un quadro anatomo-patologico non meno significante, concordemente descritto dagli autori Giapponesi come dai Tedeschi e costituito da ittero universale, da emorragie capillari multiple della pelle e del tessuto cellulare sottocutaneo, specie nel cellulare che avvolge nelle regioni inguinali ed ascellari le ghiandole linfatiche alquanto ingrossate, da chiazze emorragiche viscerali sottomucose o sottosierose, tra cui sono particolarmente caratteristiche le polmonari, che imprimono a questi organi l'aspetto delle ali maculate di certe varietà di farfalle, dalla congestione e tumefazione del fegato, delle capsule surrenali, della milza e dalla nefrite emorragica.

Nelle cavie sperimentalmente infettate le spirochete sono specialmente numerose nel sangue e nel fegato (autori Giapponesi, *Uhlenhut* e *Fromme*), ma, specie con metodi fondati sopra l'impregnazione argentea o col paraboloide, esse sono dimostrabili anche in altri organi (reni, surreni), nelle urine e, benchè in minor numero, anche nella milza, nel midollo osseo, ghiandole linfatiche, nella bile e nelle feci.

La infezione è riproducibile in serie, in maniera pressochè indefinita, da cavia a cavia, mercè l'innesto di sangue, di urine, di bile o di emulsioni in soluzione fisiologica dei più svariati organi e tessuti, quali il fegato, i reni, la milza, il tessuto muscolare, ecc. (autori Giapponesi, *Huebener* e *Reiter*, *Uhlenhut* e *Fromme*).

E — ciò che ha la sua importanza nei rapporti epidemiologici — le cavie possono essere infettate sperimentalmente, oltre che per via sottocutanea, endoperitoneale o endovenosa, anche per via orale od anale (*Ido* e *Hoki*, *Huebener* e *Reiter*) e perfino attraverso la pelle intatta e con maggior facilità attraverso la pelle leggermente scarificata (*Ido* e *Hoki*).

A questa serie, pur così interessante e dimostrativa di dati di fatto, gli autori Giapponesi in special modo altre prove hanno aggiunto, e sicuramente decisive, in favore dell'importanza causale della spirocheta ict. haemor., dimostrando da un lato la presenza di questi parassiti negli organi di soggetti morti per morbo di *Weil* (10) e riuscendo dall'altro

(10) Mentre, secondo gli Autori Giapponesi, nelle cavie sperimentalmente infettate le spirochete si trovano specialmente numerose nel fegato, con disposizione prevalentemente extracellulare, nel fegato d'individui morti di m. *Weil* oltre la IX-X giornata esse si trovano d'ordinario in rarissimi esemplari, prevalentemente intracellulari e in parte degenerati, ciò che dagli autori Giapponesi è messo in rapporto con le proprietà spirocheticide e spirochetolitiche degli umori dell'organismo, che cominciano a svilupparsi a datare dal VIII-IX giorno di malattia.

Comunque, nel materiale umano, anche in periodo piuttosto tardivo, si possono trovare spirochete in altri organi (capsule surrenali, parete intestinale) e, specialmente numerose, nei reni (*Kaneko*) ciò che trova, riscontro nei reperti d'autopsia pubbli-

ad ottenere culture pure di spirochete, come vedremo, e a riprodurre con esse, fin oltre la VI generazione, il caratteristico quadro morboso nelle cavie.

Questa, pur prescindendo dai rilievi epidemiologici e dalle ricerche immunitarie e terapeutiche praticate dagli autori Giapponesi e dai Tedeschi, su cui dovremo tornare, la messe rigogliosa delle nuove nozioni accumulate sull'argomento che c'interessa nel corso del 1915.

Era la soluzione improvvisa della questione etiologica del m. di *Weil*, intorno alla quale s'eran volte invano negli ultimi 30 anni le indagini di tanti autori e, malgrado le strane riserve espresse di recente da *A. Weil* (11) in base ad una troppo rigida e angusta valutazione del quadro morboso che da lui prese il nome, una soluzione brillante e rigorosamente scientifica.

Dal gruppo caotico degli itteri infettivi primitivi attribuiti con maggiore o minor fondamento a tanti e così diversi microrganismi, ma la cui sistemazione nosologica permaneva necessariamente informata ai soli criteri clinici, veniva a individualizzarsi nettamente una nuova entità etiologica e la scoperta segnava nuove vie e nuovi orientamenti nello studio delle itterizie infettive e involgeva nuovi e interessanti problemi.

Quale l'estensione di questa forma di spirochetosi? Al di sopra e all'infuori del concetto essenzialmente clinico di m. di *Weil*, quali forme d'itterizia sono ad essa riconducibili? E, soprattutto, in qual misura le numerose forme d'itterizia manifestatesi con caratteri di maggiore o minor gravità, durante questa terribile guerra, fra le truppe di tutti gli eserciti combattenti sono riferibili all'infezione spirochetica?

cati posteriormente da *G. Herxheimer* (Berl. kl. Woch. n. 19, 1916) e da *Renaux* (C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, t. 79, n. 17, 1916). Inoltre, secondo le ricerche di *Kaneko* e *Okuda*, in soggetti morti precocemente, in VI-VII giornata, la presenza e la disposizione delle spirochete nel fegato corrisponde essenzialmente a quella delle cavie.

(11) Deut. med. Woch., n. 5, 1916.

A quest'indirizzo s'intonarono essenzialmente le nostre osservazioni e le nostre ricerche, iniziatesi anche per consiglio del Consulente del I° Corpo d'Armata Territoriale, Senatore Prof. C. Bozzolo, fin dai primi mesi dell'estate 1916.

Frattanto e mentre altri contributi alle varie questioni interessanti questo nuovo campo di studi ci eran forniti dal Giappone, come vedremo, e dalla Germania [*Huebener* e *Reiter* (12), *G. Reiter* (13), *Uhlenhut* e *Fromme* (14), *v. Benzur* (15), *R. Müller* (16), ecc. ecc.] — questi ultimi assai incompletamente conosciuti attraverso riassunti più o meno esatti — il classico procedimento dell'innesto di sangue o di urine in cavie dimostrava irrefutabilmente la presenza d'infezioni spirochetiche anche fra le truppe Inglesi, Italiane e Francesi. La serie dei risultati positivi fu iniziata da *Stokes* e *Ryle* (17), che, avendo avuto occasione di studiare una piccola epidemia di « morbo di *Weil* » fra le truppe Inglesi delle Fiandre, in due casi poterono trasmettere col sangue la caratteristica infezione alle cavie. A breve distanza, *Moreschi* e *Carpi* (18), pei primi in Italia, hanno riferito di aver riprodotto nelle cavie il tipico quadro della spirochetosi ittero-emorragica mercè l'innesto endoperitoneale di sangue prelevato da un soldato proveniente dalla linea dell'Isonzo ed affetto da una forma di ittero febbrile, mentre contemporaneamente *L. Martin* e *Pettit* (19), per mezzo dell'iniezione sottocutanea di 5 cmc. di urine segnalavano 3 successi su una piccola serie di casi d'ittero febbrile saggiati allo scopo e rinvenuti sulla fronte Francese.

E di poi, quasi senza interruzione, altri risultati po-

(12) Zeitsch. f. Hygiene, 1916, Deut. med. Woch., 1916.

(13) Deut. med. Woch., n. 42, 1916.

(14) Berl. kl. Woch., n. 11, 1916.

(15) Deut. med. Woch., n. 16, 1916.

(16) Deut. med. Woch., n., 17, 1916.

(17) Brit. med. Journ., 23 Settembre 1916.

(18) Società Medico-Chirurgica di Pavia, 10 Ott. 1916 (Policlinico, Sez. Prat. f. 42, 1916).

(19) Acad. de Méd. de Paris, 10 Ott. 1916 (Journal des Praticiens, 14 Ottobre 1916).

sitivi di trasmissione — e relativamente numerosi — si sono succeduti in Francia, per opera di *Costa e Troisier* (20), di *Garnier* (21), di *E. Kenaux* (fronte Belga) (22), di *Clementel e Fiessinger* (23), di *Bloch ed Hébert* (24), di *Garnier e Reilly* (25), di *Ameuille* (26), mentre in Italia il Prof. *A. Monti* (27) col solito procedimento, forniva la dimostrazione dell'origine spirochetica in 4 casi d'ittero epidemico castrense e la stessa dimostrazione riusciva a *M. Ascoli e Perrier* (28), in un caso proveniente dalla linea dell'Isonzo, a *Magnaghi e Sella* (29) in uno o più casi (non è precisato) della fronte Tridentina, a *Civalleri* (30) in altro caso dell'Ospedale contumaciale di Voghera. Altri casi, posteriori alla nostra comunicazione, avremo occasione di menzionare più tardi.

*
* *

Le nostre osservazioni riguardano una forma chiaramente epidemica d'itterizia, sviluppatasi nella seconda metà del 1916 fra le truppe operanti sulla fronte Tridentina in connessione con la diffusissima epidemia che nello stesso periodo di tempo si è manifestata, si può dire, sull'intera nostra fronte ed ha culminato lungo la linea dell'Isonzo, propagandosi anche alle retrovie e altresì, sebbene in maniera fortunatamente poco allarmante, alla popolazione civile di alcune località della zona di guerra.

-
- (20) Soc. méd. des Hôp. de Paris, 20 Ott. 1916 e 10 Nov. 1916.
 - (21) Soc. de Biol. de Paris, 4 Nov. 1916, (C. R. t. 79, p. 928).
 - (22) Soc. de Biol. de Paris, 4 Nov. 1916, (C. R. t. 79, pagina 947, 1916).
 - (23) Soc. méd. des Hôp. de Paris, 8 Dec. 1916.
 - (24) Soc. méd. des Hôp., 15 Dec. 1916.
 - (25) Soc. méd. des Hôp. de Paris, 22 Dec. 1916.
 - (26) Soc. med. des Hôp. de Paris, 22 Dec. 1916.
 - (27) Soc. Med. Chir. di Pavia, 1 Dic. e 27 Dic. 1916.
 - (28) Gazzetta degli Ospedali, n. 103, 1916.
 - (29) Soc. Med. Chir. di Pavia, 27 Dic. 1916.
 - (30) Cit. da *Monti*. Cfr. anche Riv. critica di Clin. medica, 1917.

Un gran numero d'itterici, provenienti quasi tutti, come dicevamo, da alcuni settori del Trentino, sono arrivati a Torino e distribuiti fra i vari ospedali.

Alcune centinaia di questi casi sono stati ricoverati nella Clinica Medica e in special modo nell'Ospedale Militare di Riserva R. Margherita, ove il cortese ed efficace interessamento del Direttore Colonnello N. Satti ci ha permesso di studiarli.

Clinicamente, quasi tutti questi casi si sovrappongono l'un l'altro con notevole uniformità di manifestazioni e di decorso. È assai facile quindi tracciarne, in pochi tratti essenziali, il quadro clinico, sulla scorta di alcuni casi sviluppatisi nell'Ospedale, dei dati anamnestici e delle cartelle cliniche raccolte negli Ospedali da Campo e nell'Ospedale di Smistamento di Torino, ove la maggior parte di questi malati sono passati prima di giungere alla nostra osservazione.

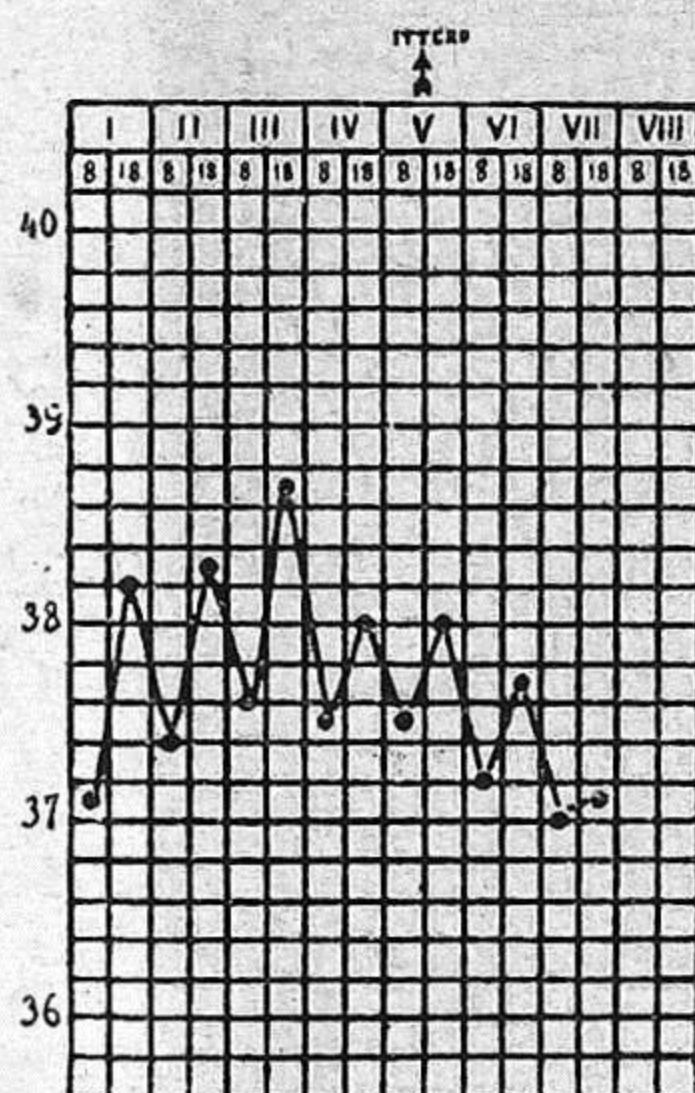
Rarissimamente l'ittero, comparso subdolamente nel completo silenzio dei sintomi, costituisce la prima manifestazione morbosa avvertita dai nostri pazienti, cosicchè nell'enorme maggioranza, diremo quasi, nella totalità dei nostri casi, il corso dell'affezione è nettamente divisibile nei due classici periodi preitterico ed itterico.

Il primo si stabilisce quasi sempre bruscamente, senza prodromi degni di nota, cosicchè la maggior parte degli ammalati sanno indicare con esattezza il primo giorno di malattia, ed è contrassegnato da un senso di malessere e di prostrazione più o meno accentuati, da dolori reumatoidi di varia intensità e diffusione, che alcuni localizzano di preferenza alle regioni lombari, altri alle estremità inferiori (ginocchia, polpacci), da sensazioni di febbre variamente manifeste, da una costante e improvvisa ripugnanza al cibo, con nausea e talora anche con vomiti, spesso da cefalea diffusa o frontale e da dolori non mai molto vivi, a carattere piuttosto gravativo, più o meno diffusi a tutto il ventre o più localizzati in corrispondenza dell'epigastrio e delle regioni ipcondriache.

La febbre in una parte dei casi non è denunciata, forse perchè inavvertita, ma in oltre la metà di essi i pazienti

accennano chiaramente a sensazioni più o meno moleste di calore, della durata di 4-5-8 giorni, continue o remittenti, qualche volta accompagnate da senso di perfrigerazione e raramente precedute da brivido e, là dove la temperatura è stata misurata da medici reggimentali o da quelli degli Ospedali da Campo, si trovano indicate di solito temperature oscillanti fra $37^{\circ}.8$ e $38^{\circ}.5$. La febbre è dunque generalmente assai modica, nei rapporti, s'intende, del nostro materiale, e ci pare ch'essa risponda, per lo più, al tipo della grafica I, che appartiene ad un caso d'ittero sviluppatosi nel nostro Ospedale in un ferito (*):

A. di Pietra, Aspirante Ufficiale, Classe 1890.



In questo primo periodo, che frequentemente del resto si sottrae all'osservazione anche dei medici degli Ospedali da Campo, l'alvo è eccezionalmente diarroico; per lo più stitico e qualche volta regolare; la lingua patinosa, le orine piuttosto scarse e coi caratteri delle orine febbrili, il polso più o meno aumentato di frequenza, in rapporto col grado della temperatura, per quanto di solito non proporzionatamente.

Pressochè costante, in questo e nel periodo successivo, l'assenza di manifestazioni emorragiche cutanee o gastro-intestinali ed eccezionalissime, tra i nostri casi, anche le epistassi.

(*) Temper. rettali.

Quasi costante ugualmente l'assenza di erpete naso labbiale, varie volte segnalato nel m. di *Weil* anche con carattere emorragico (*Stokes* e *Ryle*, ecc.) e fra noi descritto come frequente, tra i sintomi precoci, da *Moreschi* e *Carpi*.

Il periodo preitterico ha una durata variabile, che nei nostri casi ha oscillato fra i 2 e gli 8 giorni, con una media, — desunta da una cinquantina di osservazioni in cui fu possibile stabilire esattamente l'inizio dell'affezione e dell'ittero — di 4 giorni e mezzo, cosicchè per lo più fra la V e la VI giornata (media) si inizia il periodo itterico. L'ittero, che può presentare i più varî gradi d'intensità, si stabilisce di solito gradualmente, per raggiungere il suo massimo in 2-3 giorni; la presenza di pigmenti biliari nelle orine è sempre accompagnata da una evidente urobilinogenuria, ciò che attesta che il flusso biliare nell'intestino non è mai completamente arrestato, com'è reso manifesto anche dalla costante persistenza, nei nostri casi, della reazione del bilinogeno (reazione di *Schmidt*) nelle feci, anche in quelle che appaiono più scolorate. In periodo colemico abitualmente bradicardia e quasi mai prurito. Coll'affermarsi dell'ittero, la febbre e i fenomeni alla febbre coordinati — cefalea, dolori, ecc. — scompaiono (tra le nostre osservazioni e nelle cartelle cliniche consultate non si rinvennero rialzi termici oltre il III giorno d'itterizia, eccettuati naturalmente i casi di ricorrenza febbrile); le orine per solito aumentano, ricompare l'appetito e, salvo un senso di astenia che può durare e dura abitualmente a lungo, gli ammalati hanno il senso di un notevole miglioramento.

Con assai diversa rapidità si ristabilisce in seguito il flusso biliare nell'intestino; in alcuni assai presto, cosicchè l'ittero è affatto scomparso in capo a 15-20 giorni dal suo inizio, in altri invece lentamente e gradualmente, per modo che le orine solo a poco a poco perdono i pigmenti biliari e l'urobilinuria, specialmente, persiste a lungo e a lungo, per oltre 4-6 settimane, permane una più o meno spiccata colorazione itterica delle sclerotiche e della pelle, non di rado accompagnata da una persistente tumefazione del fegato. La quale è pressochè costante fra le nostre osservazioni, in genere rispon-

dente al grado della stasi biliare e sempre scompagnata da apprezzabile tumore della cistifellea. Assai più raro invece, nella casistica da noi presa in esame, il tumor di milza, forse in rapporto col periodo piuttosto tardivo delle nostre osservazioni, perchè in realtà, nelle cartelle cliniche degli Ospedali da Campo è non raramente segnalata l'esistenza del tumor splenico e fra i nostri casi di ittero più recente e fra quelli sviluppatisi nei nostri Ospedali o che hanno presentato una ricorrenza febbrile noi l'abbiamo riscontrato assai spesso, coi caratteri della milza infettiva. Evidentemente, il tumore splenico, fenomeno piuttosto precoce, ha una durata assai minore della tumefazione del fegato. Ha fatto invece assai spesso difetto nei nostri casi quel risentimento diffuso delle linfo-ghiandole superficiali (cervicali, epitrocleari, ascellari, inguinali), che è stato descritto nelle loro forme di spirochetosi i-e. dagli autori Giapponesi, da *Stokes* e *Ryle*, ecc., e che *Moreschi* e *Carpi*, seguiti da *Monti* e da *M. Merighi* (31), hanno segnalato come non infrequente anche nella nostra epidemia.

Difettandoci osservazioni dirette e indicazioni precise sull'esame delle urine in periodo preitterico, non ci è possibile di precisare il grado e la frequenza del risentimento renale in questa forma morbosa. A giudicare peraltro dalla rarità colla quale furono da noi riscontrate tracce di albumina o di altri elementi patologici del rene anche in casi di ittero recente e dalla tenuità e transitorietà di questo reperto, là dove esso fu positivo (in qualche caso di ittero fresco o di ricorrenza febbrile), noi dovremmo concludere che nella nostra casistica le alterazioni renali dovevano essere tutt'altro che frequenti e, comunque, assai superficiali e leggiere. Sotto l'aspetto ematologico ci mancano ugualmente sufficienti osservazioni relative al primo periodo, sicchè dobbiamo limitarci a riferire che in qualche caso d'ittero recente è dimostrabile una moderata leucocitosi con polinucleosi neutrofila assoluta e relativa. La comparsa in circolo di eritroblasti, mielociti neu-

(31) Policlinico, S. Pr., fasc. 9, 1917.

trofili ed anche di proeritroblasti, descritta da *Moreschi* e *Carpi* in qualche caso di ittero febbrile, così come la più spiccata leucocitosi con mielocitosi su cui ha richiamato l'attenzione *Renoux* nei suoi casi di spirochetosi ittero-emorragica, sono con ogni verosimiglianza l'espressione di una più intensa irritazione del midollo osseo in rapporto ad una maggior gravità del quadro morboso. In periodo itterico più tardivo, nulla di speciale ci sembra rilevare l'esame ematologico, salvo un aumento (colemico) delle resistenze globulari di fronte alle soluzioni ipotoniche di cloruro sodico e una linfocitosi con monocitosi relativa e assoluta, accompagnata talvolta da un certo grado di eosinofilia.

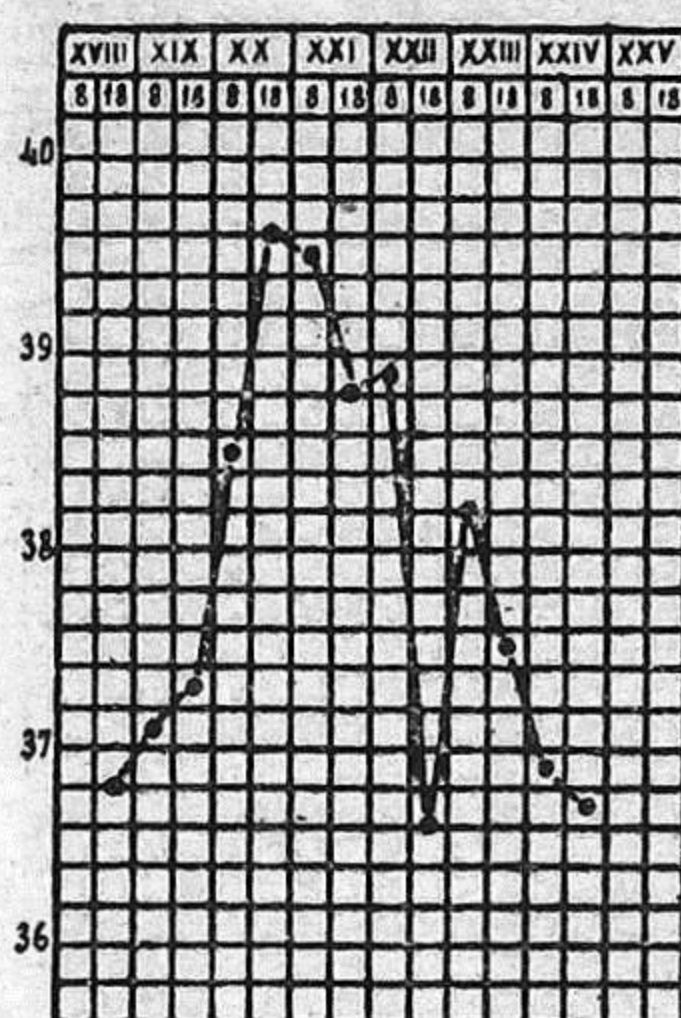
Assai rare, fra i nostri casi, quelle ricorrenze febbrili, che costituiscono una nota caratteristica del m. di *Weil* e in genere delle spirochetosi ricorrenti. Nella sua forma conclamata, trascurando cioè l'eventualità di lievi e rapidamente transitori rialzi termici, manifestantisi in corso di apiressia, che con facilità possono sfuggire al medico e all'ammalato, noi possiamo calcolare a non più del 5-8 o/o la frequenza del fenomeno della ripresa febbrile. Comunque, anche noi abbiamo assistito a forme tipiche di ricorrenza febbrile, che con espressione forse impropria è detta recidiva dagli autori Tedeschi (*A. Weil, Fiedler, Huebener e Reiter*, ecc.), ricaduta da alcuni autori Francesi e più esattamente recrudescenza febbrile da *Garnier* (32), e le abbiamo viste manifestarsi anche in casi che non si differenziavano per nulla per la tenuità dei primi sintomi dal comune quadro morboso sopra descritto, ciò che ha la sua importanza, in quanto, attraverso questi casi, il nostro ittero, dalle apparenze cliniche di un comune ittero catarrale, potrebbe riattaccarsi a quelle forme più severe di ittero infettivo, in cui la recrudescenza termica costituisce la regola.

Si tratta in generale di una ripresa di fenomeni generali, dominati dalla febbre e non di un nuovo inscenarsi di tutto il quadro morboso, tant'è vero che quando essa interviene

(32) Presse Méd., n. 48, 1916.

in periodo di scomparsa o di attenuazione dell'ittero, l'ittero di solito non ricompare o non si aggrava, fatto già notato da *Garnier* e confermato dalle nostre osservazioni, di cui riferiamo alcune grafiche; ripresa dei fenomeni generali che non è sostenuta da complicazioni di sorta, che interviene ad una epoca più o meno lontana e talora, come in alcuni casi nostri, piuttosto lontana dall'inizio della malattia e affetta naturalmente degli aspetti un po' diversi come grado e durata a seconda dei casi, potendo presentarsi talvolta con apparenze più gravi che nell'attacco primitivo.

« Domenico Guagliardo, soldato nel ... Fanteria, Cl. 1883.



Proviene dal Trentino (Pasubio); dal 15 ottobre 1916 colorito itterico, preceduto per un periodo di 5 giorni da malessere generale, cefalea, febbre remittente, dolori reumatoidi, ripugnanza al cibo, nausea, conati di vomito; alvo leggermente diarroico.

Nell'Ospedale R. Margherita di Torino dal 26 ottobre: apiretico, lieve ittero acolorico della pelle e delle sclerotiche (nelle urine urobilina +, albumina 0); fegato debordante di due dita dall'arco costale, milza impalpabile, feci colorate.

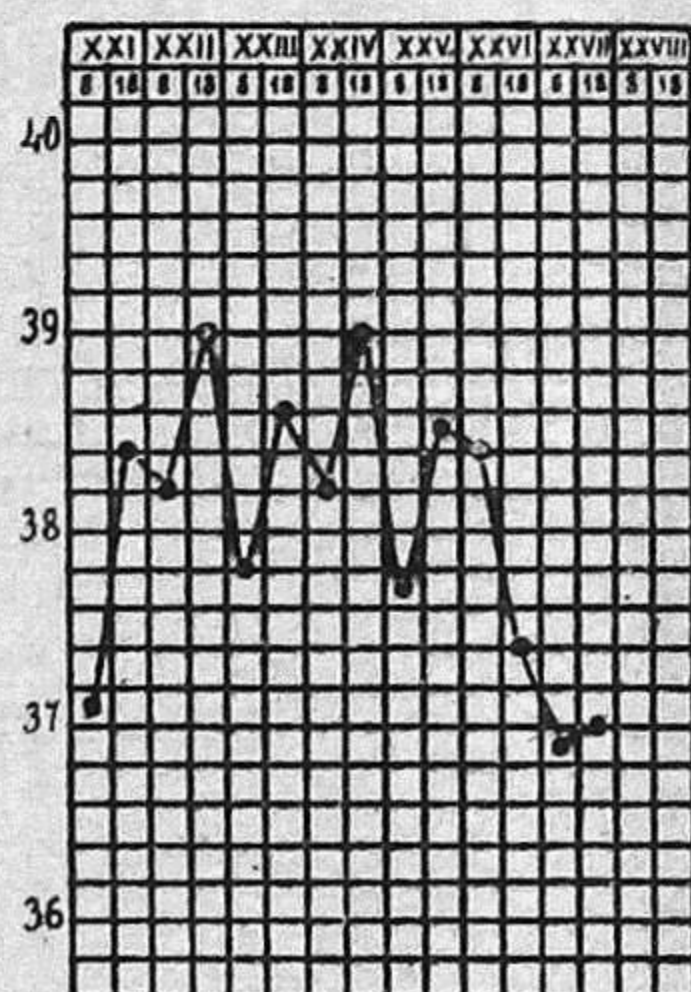
Il 28 ottobre (XIX di malattia), senza cause apprezzabili, di nuovo cefalea, senso di spossatezza, dolori lombari, disappetenza, febbre non preceduta da brividi. Durante la ripresa febbrile, nessuna accentuazione dell'ittero: incerta la palpazione della milza, nelle urine tracce minime e rapidamente transitorie di albumina; nessun'altra modificazione del reperto

obbiettivo. In seguito graduale ma lenta retrogradazione di tutti i sintomi e guarigione, attraverso un lungo periodo di astenia e di deperimento organico.

In II giornata di ripresa febbrile innesto endoperitoneale di sangue (3 cmc. pro cavia) in due cavie: sopravvivono.

Innesto sottocutaneo del sedimento urinario in altre due cavie: una muore al principio della XVII giornata, l'altra fra la XVII-XVIII giornata: reperto necroscopico tipico ».

« Giovanni Laverone, soldato del ... Fanteria, Cl. 1887.



Inizio della malattia il 3 novembre 1916 (Trentino, Monte Maggio), con nausea, repugnanza al cibo, malessere generale, dolori addominali diffusi, lieve febbre: alvo stitico.

Il giorno 8, ittero di modico grado.

Il giorno 23 Nov. (XXI di malattia), mentre l'ittero era quasi completamente scomparso, di nuovo febbre, non preceduta da brividi, spossatezza generale, lieve cefalea, ecc. Durante la ripresa febbrile, immutata la lievissima colorazione sub-itterica della pelle e delle sclerotiche; moderata tumefazione nel fegato; milza distintamente palpabile due dita sotto l'arco; urine urobilinarie, assenza di pigmenti biliari, tracce manifeste d'albumina; all'esame del sedimento: qualche cilindro ialino, rare cellule renali, qualche frammento di cilindro granuloso.

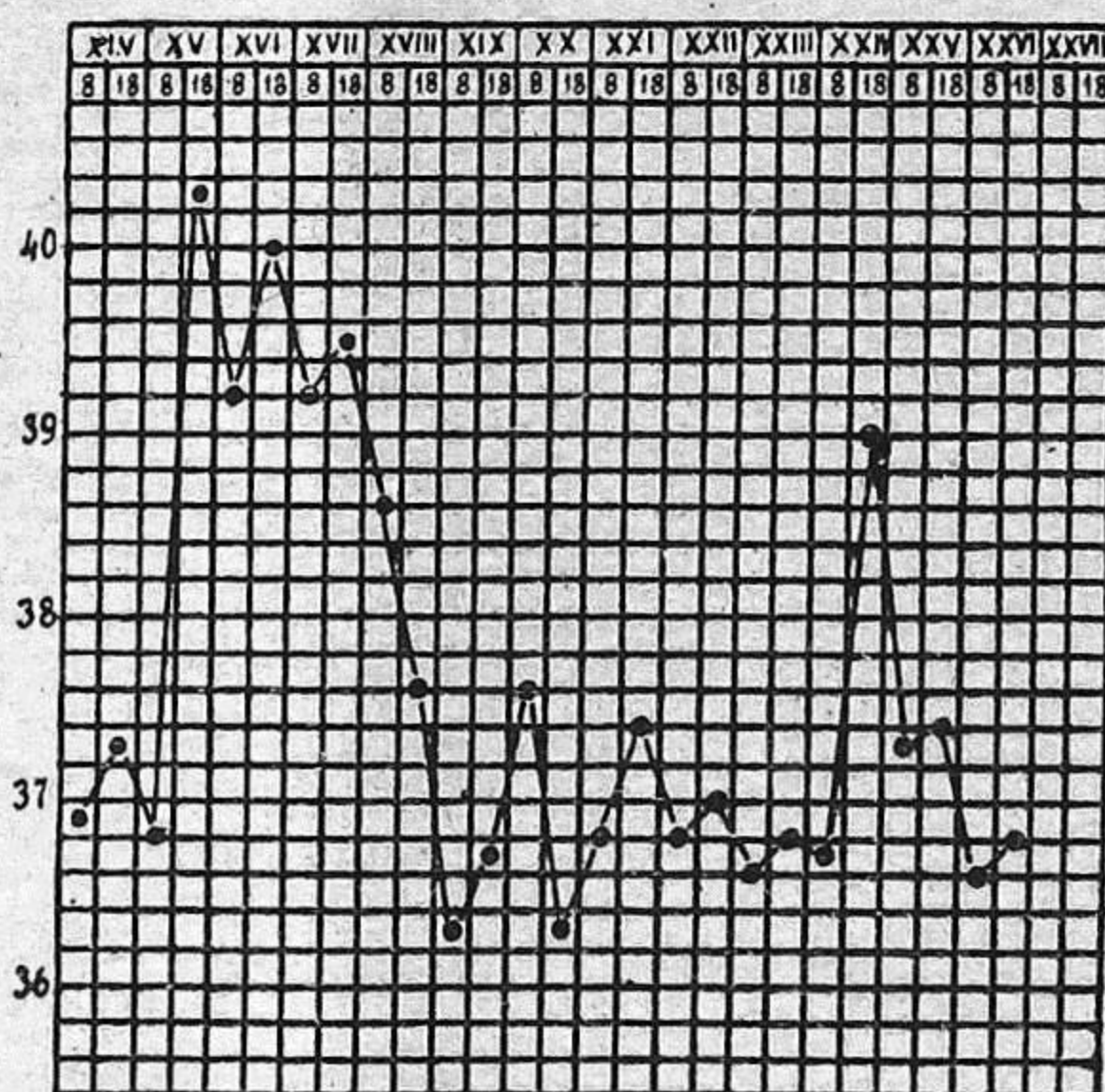
Cessata la febbre, assai rapida regressione dei sintomi obbiettivi e guarigione.

Il sangue prelevato in III giornata di ripresa febbrile è inoculato del peritoneo di 2 cavie: sopravvivono. Nello stesso

periodo di tempo iniezione sottocutanea in una cavia del sedimento orinario di 40 cmc. di orina : sopravvive ».

« Pacifico Favre, soldato ... Genio. Cl. 1887.

Partito dal Trentino (Pasubio), in buone condizioni di salute, il 27 Gennaio 1917; arrivato a Verona il 28. Il mattino del 30 cominciò ad accusare cefalea, malessere generale, disappetenza, nausea, conati di vomito, febbre preceduta da brividi: lievi dolori addominali diffusi, dolori lungo le estremità inferiori, specie alle ginocchia. Continuò tuttavia il suo viaggio, a tappe, fino all'Argentera, ove arrivò il 4 febbraio. Il giorno dopo itterizia. Il giorno 11 ricoverato direttamente



dall'Argentera nell'Ospedale R. Margherita in condizioni subbiettive abbastanza buone, apiretico, ma nettamente itterico. Il giorno 13 febbraio (XV di malattia), brividi di freddo, cefalea, nausea, senso di spossatezza generale, copiose e frequenti epistassi. Colorito della pelle e delle sclerotiche distintamente itterico. Feci solo parzialmente scolorate. Fegato palpabile per 2-3 dita sotto l'arco, liscio, piuttosto molle, indolente, senza tumefazione della cistifellea. Tumor di milza evidente. Polso regolare per ritmo e per ampiezza: frequenza 78-90. Urine piuttosto scarse: pigmenti biliari +, urobilina +, tracce d'albumina, scarsi elementi renali, qualche cilindro ialino; non sangue. Null'altro di obbiettivo. Nel periodo febbrile, ripetute epistassi. Il giorno 22 Febbraio, nuova ma rapidamente transitoria ripresa febbrile e nuove epistassi.

Reperto obbiettivo del 24 :

Tumor di milza pressochè scomparso : permane lieve tumefazione del fegato ; colorito itterico ancora evidente ; nelle urine tracce minime di albumina, tracce di pigmenti biliari, urobilina abbondante. In seguito retrocessione lenta dei sintomi obbiettivi ; convalescenza stentata ; guarigione.

Per l'assenza di uno di noi, non furono praticate ricerche di trasmissione alle cavie che il giorno 23, in cui furono inoculate tre cavie (due sottocute, una nel peritoneo) col sedimento urinario.

Una sola cavia muore in XIII giornata : lievissima tinta giallognola del tessuto cellulare sottocutaneo : fegato leggermente congesto ; non emorragie inguinali, ascellari, polmonari ; capsule surrenali presso che indifferenti. Due cavie iniettate nel peritoneo con emulsione di fegato sopravvivono ».

Anche in questi, come in tutti gli altri casi, l'esito costante è stato la guarigione, pur attraverso un periodo più o meno lungo di astenia e un più o meno accentuato deperimento organico.

L'ittero che fu oggetto dei nostri studi è adunque un ittero affatto benigno e come manifestazioni e come decorso, sovrappoventesi esattamente, sotto l'aspetto sintomatico a quel tipo d'ittero che nella sistemazione nosologica corrente degli itteri epidemici è noto sotto il nome di ittero infettivo pseudocattarrale (*Chauffard, Bois*) o di ittero infettivo benigno [*Pattella* (33)]. E questa del resto, per quanto ci risulta dalle relazioni di alcuni colleghi, da nostre inchieste su Ospedali della zona di guerra e dalla maggior parte delle descrizioni che dell'attuale nostra epidemia sono state tracciate finora, la forma di ittero di gran lunga dominante sui varii settori della nostra fronte. E, se il quadro morboso descritto da *A. Monti* ed in special modo da *Moreschi e Carpi*, sulla base del materiale di itterici dell'Ospedale contumaciale di Voghera, provenienti in maggioranza dalla linea dell'Isonzo, è intonato a note un po' più severe (maggior risentimento renale, maggior frequenza delle riprese febbrili, delle manifestazioni emorra-

(33) Malattie del fegato e delle vie biliari in Trattato Italiano di Patologia e Terapia Medica di *Cantani-Maragliano*.

giche, ecc.), le differenze non sono certo fondamentali e sono riconducibili alla ben nota evenienza di aggruppamenti epidemici un po' diversi nel complesso di una grande epidemia.

D'altronde, in alcuni appunti epidemiologici raccolti più di recente presso vari Ospedali della Armata operante lungo la linea dell'Isonzo, lo stesso *Morsechi* (34) ha documentato con cifre l'estrema benignità dell'epidemia di itterizia sviluppata in questa zona, rilevando che la mortalità non è stata che del 0,55 o/o e che perciò che riguarda il decorso clinico l'affezione si è accompagnata a manifestazioni febbrili solo nel 48 o/o dei casi.

Sulla nostra fronte hanno quindi prevalso di gran lunga le forme miti, pur intrecciandosi con esse forme di medio grado ed anche, benchè in piccolo numero, forme gravi e mortali (da noi peraltro non osservate), ciò che conferisce una certa individualità alla nostra epidemia di itterizia, in confronto non solo della Giapponese, ma altresì delle epidemie che si sono svolte contemporaneamente su altre fronti, ove, a giudicare dalle descrizioni tracciate da *Heubener* e *Reiter*, *Stokes* e *Ryle*, *Renaux*, *Garnier*, *Costa* e *Troisier* ecc., i casi gravi, gli aggruppamenti epidemici più severi con esiti e soprattutto, come vedremo, con sintomatologia clinica assai più imponente e complessa hanno assunto un'assai più ampia estensione.

Anche su altre fronti, peraltro, non sono mancati aggruppamenti epidemici, in cui i casi benigni rappresentavano, come da noi, la grande maggioranza, come risulta dai rendiconti riferiti, per le truppe inglesi, da *Willcox* (35) e da *Morhead* e *Harding* (36) e, per le truppe Tedesche, da *H. Müller* e da *v. Benczur*.

(34) Policlinico, S. P. 1917, N. 9.

(35) Brit. med. Journ., 26 Febbraio 1916.

(36) The Dublin Journ. of. med. Sc. t. 3, N. 536, 1916.

*
* *

Su questo materiale clinico si sono svolte le nostre ricerche. Esclusa da varie parti l'origine picrica della gran maggioranza di queste forme di itterizia e non parendo sufficientemente suffragato, ma piuttosto improbabile, per ragioni cliniche ed epidemiologiche la loro origine alimentare (eccesso di carne, carenza di vitamine), secondo l'ipotesi espressa dal capitano medico V. *Rosei* (37), noi ci siamo posti essenzialmente lo scopo, come abbiamo accennato, di ricercare in maniera diretta o indiretta se e in qual misura il nostro ittero castrense fosse riferibile ad una forma di spirochetosi. Poche altre indagini, condotte contemporaneamente e da cui conviene subito sgombrare il terreno, hanno mirato a stabilire la parte che nel determinismo dell'ittero in questione poteva spettare ad infezioni da bacilli del gruppo tipo-paratifo, secondo un'altra fra le direttive dominanti oggidì nella interpretazione etiologica degli itteri infettivi.

Da tempo relativamente lontano difatti e da varie parti si è con maggior o minor fondamento affermata l'esistenza di rapporti etiologici fra germi del gruppo tifo e coli e forme isolate, endemiche o epidemiche, di ittero infettivo primitivo (38), cosicchè non è meraviglia se anche nella attuale guerra mondiale sieno stati descritti aggruppamenti epidemici di itterizia sostenuti da questi germi. Prescindendo da osservazioni isolate, raccolte qua e là, sono notissime in pro-

(37) Policlinico, S. P. 1916, N. 46.

(38) Basterà ricordare che *F. Scordo* e *Rizzutti* (Policlinico S. M. 1913, N. 4) e *A. Massaglia* (Malaria, Anno VI, fasc. 3, 1915), in base ai risultati della sieroagglutinazione, tendono a riferire ad un'infezione da paratifo B e rispettivamente da b. coli un'assai diffusa epidemia di ittero infettivo pseudocatarrale sviluppatasi, durante la guerra Italo-Turca, fra le nostre truppe combattenti in Libia, con caratteri clinici e decorso assai vicini a quelli dell'attuale ittero castrense.

posito le ricerche e gli studi compiuti da *Sarrailhè* e *Clunet* (39) e da *Frugoni*.

I primi, studiando a Gallipoli un'epidemia d'ittero infettivo manifestantesi nel corso di un'imbarazzo gastrico febbrile fra le truppe Franco-Inglesì, avrebbero dimostrato coll'emocultura che l'ittero era dovuto alla localizzazione intraepatica di una varietà itterogena di bacillo paratifico, detto dagli aa. Paratifo D o Dardanellensis.

E da noi, in Italia, *Frugoni* e *Cannata* (40) avendo isolato dalla bile nel 25 o/o dei casi col duodenosondaggio alla Einhorn il paratifo B e ottenuto risultati positivi colla reazione agglutinante in questi ed anche in altri casi a reperto bacillare negativo, hanno concluso per l'origine paratifica (da germi paratifici notevolmente svirulentati) di una epidemia di itterizia (o di buona parte di questi casi) sviluppatasi nei primi mesi del 1916 fra le nostre truppe operanti nella valle dell'Iudrio, coll'impronta clinica dell'ittero infettivo benigno e non differenziantesi dalla forma da noi più sopra descritta che per il frequente e spesso lungo precedere di manifestazioni diarroiche a quelle itteriche.

Conclusioni recentemente ribadite ed estese da *Frugoni*, *Gardenghi* e *Ancona* (41) in una nuova e interessante memoria, ove, attraverso ulteriori e più ampie ricerche su un largo materiale di itteri provenienti dalla linea dell'Isonzo, è riaffermata in oltre 35 o/o dei casi la presenza del paratifo A o B (con notevole prevalenza del B) nella bile o nelle feci o contemporaneamente nella bile e nelle feci ed è, fra l'altro, stabilito il fatto assai importante (in quanto può parere l'ovvia obbiezione che poteva rivolgersi al primo lavoro di *Frugoni* e *Cannata*) dell'assenza di bacilli tifo-paratifici nella bile o nelle feci di soldati ospitalizzati per altre e svariate forme morbose. È da aggiungere, che su 4 casi di ittero grave venuti a morte col quadro necroscopico dell'atrofia giallo acuta del fegato, in due *Frugoni* e i suoi col-

(39) Soc. méd. d. Hôp. de Paris (Presse médicale, 1916, N. 5, p. 581).

(40) Lo Sperimentale, f. 1, 1916.

(41) Lo Sperimentale, f. 6, 1916.

laboratori hanno isolato dal sangue, dalla bile e dal contenuto intestinale il paratifo B.

Un reperto questo, cui fanno riscontro le osservazioni del capitano medico *Chiadini* (42), che su 3 casi mortali di ittero infettivo — uno dei quali aveva presentato in vita agglutinazione positiva per il paratifo A e gli altri due per il paratifo B — ha ottenuto sia dalla bile, sia dalla polpa splenica il paratifo A e rispettivamente il B.

Sulla base di questi dati e con particolare riferimento all'epidemia da loro studiata, che pur fa parte del resto, e cronologicamente e per la sindrome clinica, della grande epidemia di ittero castrense cui si ricollega il nostro lavoro, *Frugoni* ed i suoi collaboratori ritengono adunque che l'ittero in questione fosse in un terzo almeno dei casi determinato e sostenuto da germi del gruppo paratifico e in gran prevalenza del paratifo B, lasciando impregiudicata l'etiologia degli altri, in cui le indagini non furono coronate da risultati positivi, ma ritenendo legittima la supposizione che per un certo numero di essi fosse in giuoco il b. coli o germi del gruppo.

In realtà nell'epidemia che fu oggetto delle nostre ricerche l'infezione da bacilli del gruppo tipo-paratifo non figura con ogni verisimiglianza che in proporzioni assai più modeste fra i momenti etiologici dell'ittero castrense. In tutti i casi difatti di ittero ancora febbrili capitati alla nostra osservazione, come in quelli sviluppatasi nelle nostre sale ospitaliere in soldati feriti o congelati (in complesso attualmente 14 casi), l'emocoltura in brodo-bile è riuscita negativa, con 2 sole eccezioni, che saranno riferite più avanti. Ed egualmente negativo è stato l'esito delle molteplici prove di agglutinazione verso il tifo, paratifo A e B (metodo macroscopico, ceppi ben provati) eseguite tra la XV e la XXXV giornata di malattia in oltre 31 casi, che presentavano ancora all'atto del salasso una tinta itterica più o meno evidente ed una più o meno manifesta tumefazione del fegato. Ad agglutinzioni parziali, ottenute in 3 o 4 casi verso il tifo o il paratifo B a diluizioni non su-

(42) Rivista critica di Clinica Medica, 1916, N. 46, p. 594.

periori a 1 : 50, non è certo da assegnare gran peso, trattandosi di soldati vaccinati da non molto tempo contro il tifo e talora contro il tifo e il paratifo B.

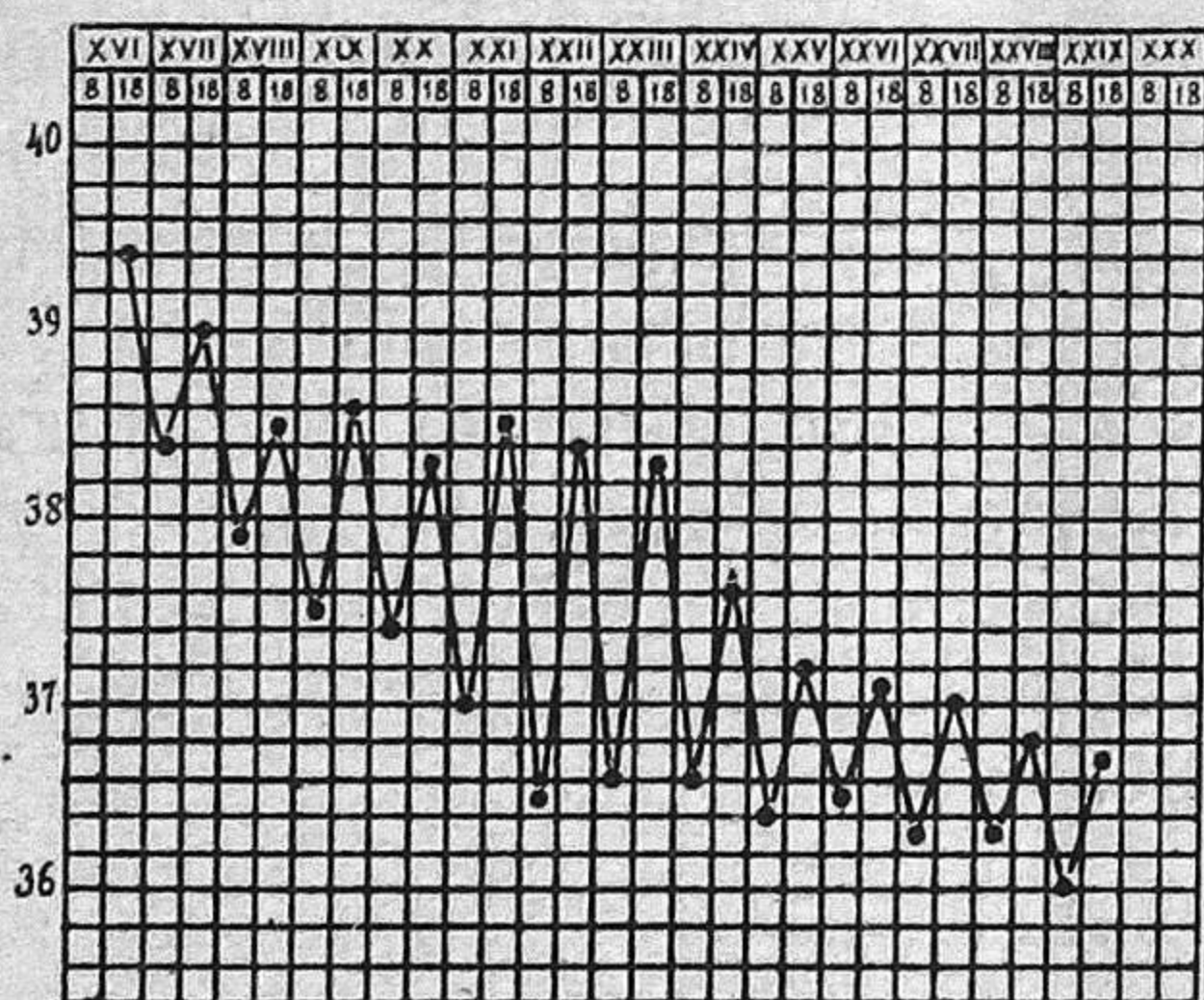
Sotto questo aspetto, le nostre osservazioni coincidendo con quelle di *Moreschi* e *Carpi* e coi risultati negativi riferiti alla Società Medico-Chirurgica di Pavia (27 Dicembre 1916) da *E. Veratti*, *C. Gozzi* e *C. Barazzuoli*, pur non essendo assolutamente conclusive — perchè, attraverso le ricerche di *Frugoni*, *Gardenghi* ed *Ancona*, è dimostrata in qualche caso la possibilità di assenza di reazioni umorali pur in presenza di reperto batteriologico positivo e perchè non tengono conto della pluralità biologica dei germi paratifici — rendono comunque poco probabile il concetto dell'origine prevalentemente paratifica dell'ittero epidemico, cui si riferiscono.

Del resto anche la ricerca batteriologica dei germi tifo-paratifici è riuscita negativa nelle feci dei 14 casi, in cui fu praticata da *Moreschi* e *Carpi*. E a noi d'altra parte consta che numerose altre indagini eseguite in questo senso in vari Ospedali della zona di guerra in rapporto colla stessa diffusa epidemia di itterizia non hanno sortito ugualmente alcun risultato, ciò che in unione soprattutto coi dati positivi raccolti, come vedremo, in altra direzione, autorizza ad escludere che l'estesa e diffusa epidemia d'ittero castrense verificatasi nella seconda metà del 1916 sulla nostra fronte — e lo stesso suo carattere diffusamente epidemico costituisce di per sé un argomento significativo — sia riconducibile per molta parte ad infezioni da bacilli del gruppo tifo-paratifo.

Sta comunque il fatto che le infezioni in discorso — come le osservazioni di *Frugoni* e di altri dimostrano — possono essere in giuoco in casi isolati e forse anche in aggruppamenti epidemici più o meno limitati di ittero infettivo primitivo e che queste forme di itterizia possono innestarsi e intrecciarsi in vario modo, con caratteri clinici e di decorso più o meno distinti, con altre forme etiologicamente diverse nell'ambito di una stessa epidemia.

I due casi seguenti, di cui riferiamo colla curva termica alcune poche notizie fondamentali ne forniscono, per le ricerche onde sono corredati, degli esempi non privi di interesse.

« Giovanni Chiabotto, soldato... Genio, classe 1885, vaccinato contro il tifo nell'aprile 1916. Proviene dal Trentino (Monte Cimone), ove il 30 Settembre si ammalò con cefalea, disappetenza, dolori addominali diffusi, febbre, malessere generale. Dopo 5-6 giorni, perdurando questi sintomi, comparve ittero, per cui fu ricoverato in un Ospedaletto da campo e da qui, dopo un breve soggiorno nell'Ospedale di smistamento di Torino, nell'Ospedale R. Margherita, ove giunse il 15 Ottobre. Quivi: sensorio e sensi normali, evidente colorito itterico della pelle e delle sclerotiche, non micropoliadenia, lingua patinosa, polso relativamente bradicardico, manifesto tumore splenico, fegato debordante di due dita sotto l'arco,



superficie liscia, piuttosto molle, indolente, margine regolare, cistifellea indifferente. Urine piuttosto scarse con tracce di albumina, pigmenti biliari +, urobilina +: all'esame del sedimento qualche cilindro ialino, qualche frammento di cilindri granulosi, rare cellule renali pigmentate dalla bile. Alvo regolare, feci poltacee, parzialmente scolorate, stercobilina +.

Lo stesso giorno (XVI di malattia) emocoltura in brodo-bile: positiva per il bacillo di Eberth.

Innesto endoperitoneale di 2 cavie con 3-4 cmc. di sangue per ciascuna: sopravvivono senza fenomeni morbosi.

Il giorno seguente, sulla cute itterica dell'addome 2 o 3 macchie di roseola, dall'aspetto di roseola tifica.

L'andamento ulteriore è contrassegnato dalla curva termica; col cessare della febbre si attenua gradualmente anche

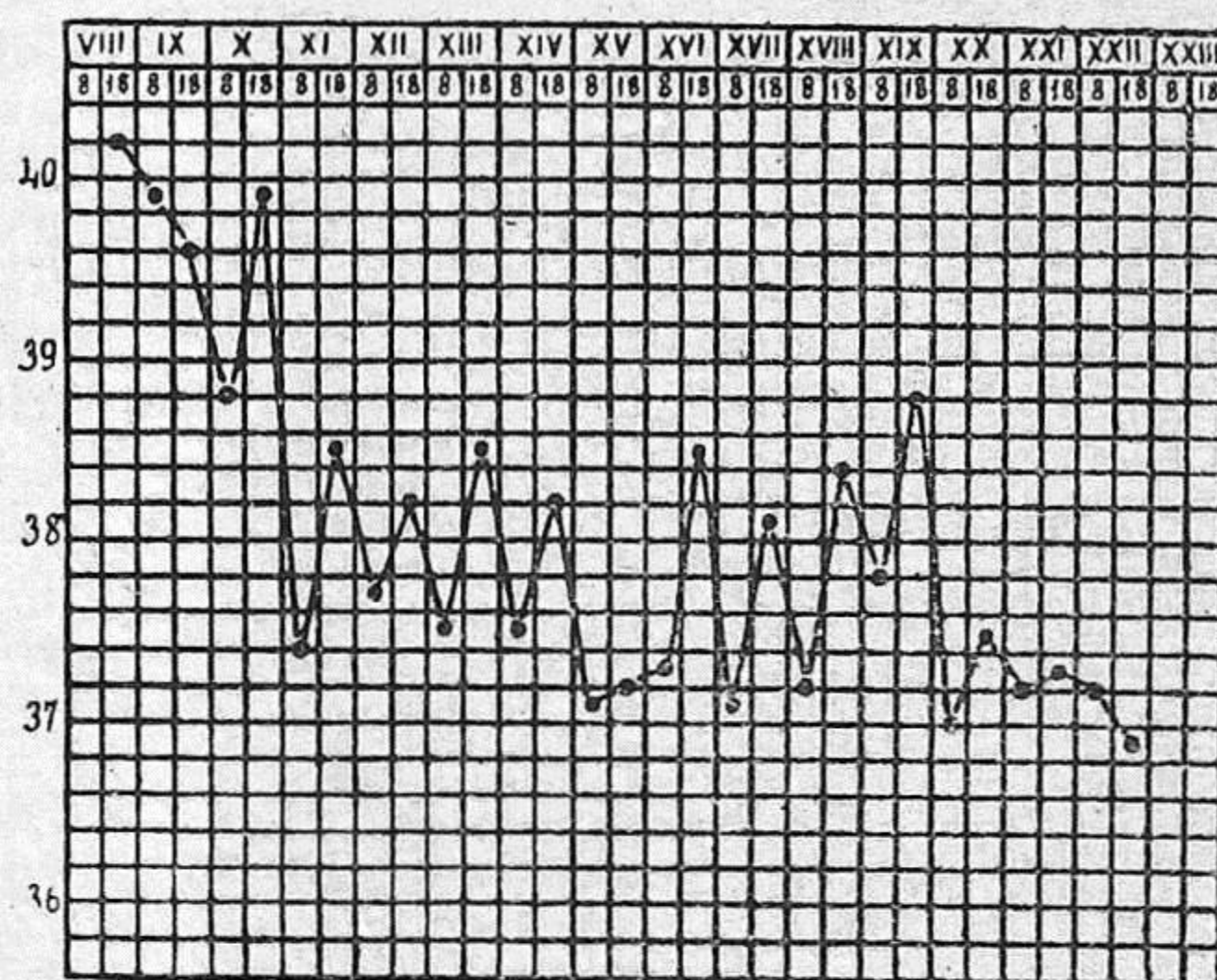
l'ittero, ma un certo grado di colorito itterico della pelle e delle sclerotiche permane, assieme a lieve tumefazione del fegato, per 8-10 giorni dopo la caduta della temperatura. La milza non è più palpabile a datare dal 1 Novembre 1916. Guarigione.

Risultato della siero-diagnosi.

		Tifo	Paratifo B	Paratifo A
15 Ott. 1916 (XVI giorn. di mal.)	1:50	+++	+	0
	1:100	++	0	0
	1:200	0	0	0
	1:400	0	0	0
24 Ott. 1916 (XXV » » »)	1:50	+++	0	0
	1:100	+++	0	0
	1:200	+++	0	0
	1:400	++	0	0

Risultato della prova di neutralizzazione del virus spirochetico eseguita con siero di sangue (2 cmc.) prelevato in periodo di convalescenza: negativo ».

« Francesco Propato, soldato... Alpini, classe 1897. Non ancora vaccinato contro il tifo. Proviene direttamente dal corpo (Torino) nell'Ospedale R. Margherita, ove è ricoverato il 20 Ottobre 1916.



La malattia attuale sembra sia iniziata il 13 Ottobre con cefalea, febbre, malessere generale, nausea. Il 21 Ottobre, in IX giornata di malattia, sensorio profondamente obnubilato, stato tifico, lingua e labbra fuligginose, colorito della pelle e delle sclerotiche nettamente itterico, che pare inizia-

tosì la sera prima. Polso piuttosto frequente (106-110), molle, ritmico; ventre un po' tumido, milza debordante di due dita sotto l'arco, fegato tumefatto (2 o 3 dita sotto l'arco) molle, indolente, cistifellea impalpabile. Apparato linfatico indifferente. Non roseola. Nelle urine tracce manifeste di albumina e di pigmenti biliari, all'esame del sedimento cilindri ialini e granulosi, qualche cellula renale. Feci formate, parzialmente scolorate (stercobilinogeno +).

Il 21 Ottobre emocultura in brodo-bile: positiva pel bacillo d'Eberth.

Nello stesso giorno innesto endoperitoneale di due cavie con 3-4 cmc. di sangue: sopravvivono.

In pochi giorni, a datare dalla XI giornata di malattia, diminuzione notevole della febbre, spiccato miglioramento, del sensorio e delle condizioni generali con persistenza dell'ittero non accompagnato da prurito; polso leggermente bradicardico (60-66). Apiressia completa a datare dalla XX giornata di malattia. Permane lieve colorito itterico della pelle e delle sclerotiche che scompaiono gradualmente.

Guarigione.

Risultato della siero-diagnosi

		Tifo	Paratifo B	Paratifo A
27 Ottobre 1916 (XV giornata)	1:50	+++	+++	0
	1:100	+++	0	0
	1:200	+++	0	0
	1:400	+++	0	0
	1:800	++	0	0

Risultato della reazione di neutralizzazione del virus spirochetico con 2 cmc. di siero di sangue prelevato in periodo di convalescenza: negativo ».

I due casi riaffermano la possibilità che infezioni tifiche o paratifiche localizzandosi prevalentemente nel fegato, determinando cioè un processo di angiocolite discendente o più genericamente di epatite, possono intrattenere un quadro di ittero infettivo con tutte le apparenze dell'ittero infettivo primitivo.

Il concetto di una infezione mista tifica e spirochetica è escluso con ogni probabilità dall'esito negativo dell'innesto di sangue in cavie e dalla mancanza, in periodo di convalescenza, di potere spirocheticida del siero, cosichè i nostri

casi possono a buon diritto essere definiti come due forme di ittero infettivo da bacillo d'Eberth. Essi si staccano difatti nettamente, in quanto l'ittero si stabilisce in periodo precoce e signoreggia dal principio alla fine la scena morbosa, da quelle forme di febbre tifoidi o paratifoidi nelle quali l'ittero si manifesta in maniera nettamente secondaria e in periodo di solito tardivo nel corso dell'affezione, forme cliniche queste assai diverse e di cui abbiamo visto vari esempi nel Reparto tifosi dell'Ospedale R. Margherita, confermando per tal modo l'osservazione di *Frugoni* della non rarissima evenienza di complicazioni epatiche nelle febbri tifoidi e paratifoidi nei nostri soldati.

Ma i due casi soprariferiti sono, come abbiamo accennato, le due sole osservazioni d'ittero clinicamente primitivo — e anch'esse non sovrapponentesi esattamente, soprattutto per la durata delle manifestazioni febbrili, al quadro delle restanti forme — che fra la nostra casistica possono essere ricondotti con sicurezza ad un'infezione tifica.

*
* *

Passando ad altro ordine di ricerche, noi diremo subito che fra i nostri itterici la dimostrazione diretta dell'origine spirochetica dell'affezione mercè l'innesto di sangue, di urine, ecc. in cavie non ha sortito esito positivo che in un solo caso.

E, più precisamente, l'inoculazione endoperitoneale di sangue, in dose di 3-4-5 cmc. pro cavia, fu eseguita sinora in 16 casi (2 o 3 cavie per ogni singolo ammalato), in tutti i casi osservati cioè di ittero relativamente recente, presentanti ancora qualche rialzo termico, in tutti i casi, uno solo eccettuato, di ripresa febbrile e in quasi tutti quelli che sono insorti colle stesse modalità cliniche dell'ittero castrense sotto i nostri occhi, ma sempre senza successo.

L'inoculazione endoperitoneale e sottocutanea di sedimento urinario praticata sin qui in 22 casi ha fornito risultati egualmente negativi, all'infuori che in uno, il soldato D. Guagliardo (grafica II), le cui urine furono iniettate nel peritoneo

di 2 cavie in II giornata di recrudescenza febbrile. Le due cavie sono morte chiaramente itteriche al principio della XVII e rispettivamente fra la XVII-XVIII giornata. Un incidente di laboratorio non ha permesso la trasmissione sperimentale in serie dell'infezione spirochetica: tuttavia il responso dell'innesto non è dubbio, le due cavie avendo presentato il tipico quadro necroscopico e batterioscopico della spirochetosi ittero-emorragica.

In un altro caso (caso Favre) l'inoculazione del sedimento urinario, prelevato ugualmente in periodo di ricorrenza febbrile, ha determinato la morte in XIII giornata di una su 3 cavie iniettate, con reperto di moderata congestione del fegato e di lievissima tinta subitterica del cellulare sottocutaneo, ma la reinoculazione del fegato in altre cavie è rimasta inefficace. Un identico comportamento è stato segnalato di questi giorni in alcune osservazioni di spirochetosi indubbiamente accertate per altra via da *Sacquepée* e *Boidin* (43).

Infine, l'inoculazione endoperitoneale o sottocutanea di sedimento di succo duodenale prelevato colla sonda di *Einhorn* da uno di noi e da *Quarelli* in alcuni casi di ittero castrense in periodo apiretico, ma ancora parzialmente colemico, ha sortito sempre esito negativo (44).

Questi risultati per quanto negativi, anzi in ragione appunto della loro negatività, meritano un breve commento.

La mancata trasmissione dell'infezione alle cavie, nella ipotesi della sua origine spirochetica, non ha certo nulla che sorprenda nei riguardi dei casi saggiati più o meno tardiva-

(43) Presse médicale, n. 31, p. 326, 1917.

(44) La grande maggioranza delle nostre cavie inoculate con materiale umano sono rimaste in osservazione continua e prolungata, le esperienze di laboratorio avendo stabilito che l'inoculazione di virus spirochetico comunque attenuato può importare sia una forma morbosa (ittero) non mortale [cfr. anche *Costa* e *Troisier* (Compt. rend. Soc. de Biol. T. 80, N. 1, 1917)], sia la morte delle cavie dopo un periodo insolitamente lungo (in un nostro caso oltre 47 giorni) dall'inoculazione (cfr. *L. Martin* e *Pettit*, Soc. de Biol. de Paris, 20 Genn. 1917).

mente o di quelli, in cui il sangue fu prelevato in periodo di recrudescenza febbrile.

Le condizioni per questo genere di ricerche sono diffatti assai sfavorevoli negli Ospedali territoriali ove i malati arrivano quasi sempre in periodo inoltrato di malattia, mentre è noto, per le metodiche e concordi osservazioni degli autori giapponesi, di *Huebener* e *Reiter*, *Uhlenhut* e *Fromme*, *Stokes* e *Ryle* e degli altri che li hanno seguiti, che nella spirochetosi itterogena l'innesto di sangue non è fruttifero che nei primi giorni dell'affezione, per lo più non oltre il VII giorno, con rarissime eccezioni, fra cui è veramente degno di nota il primo caso di *Monti*, nel quale il sangue risultò virulento in XII giornata di malattia e in VIII giornata di itterizia.

E d'altra parte, anche al momento della recrudescenza febbrile, per quanto risulta, in accordo colle nostre, dalle ricerche degli autori Giapponesi e Tedeschi, il sangue sembra aver perduto la sua infettività.

Di più delicata interpretazione sono per contro gli insuccessi ottenuti innestando il sangue raccolto in tempo utile, in I o al massimo in II giornata di ittero, in casi di ittero infettivo insorti nell'Ospedale in feriti o congelati (7 casi) e in particolar modo la lunga serie di risultati negativi forniti dall'inoculazione di orine, mentre, attraverso i primi lavori degli autori Giapponesi e Tedeschi, largamente confermati in ispecie dagli autori Francesi (*Martin* e *Pettit*, *Renaux*, *Garnier*, ecc.) è stabilito che l'innesto di orine permette una dimostrazione più tardiva dell'origine spirochetica dell'ittero e che anzi esso è di solito fruttifero soltanto oltre la X-XII giornata.

In realtà il poverissimo rendimento offerto nei casi nostri dal classico metodo di dimostrazione dell'ittero spirochetico poteva rendere e rendeva assai difficile una conclusione attendibile sulla natura della epidemia di itterizia che fu oggetto delle nostre ricerche (45).

(45) Non abbiamo esperienza personale sull'inoculazione in cavie di liquido cefalo-rachidiano che, secondo *Costa* e *Troisier*, sarebbe virulento tutte le volte che lo è il sangue e talora anche in più

E si può dire in genere dell'epidemia sviluppatasi fra le nostre truppe.

Perchè i nostri risultati non sono fundamentalmente diversi da quelli raccolti, pressochè contemporaneamente, da altri autori Italiani, anche fra quelli che, esercitando in zona di guerra, meglio di noi erano in grado di realizzare le condizioni più opportune per la trasmissione sperimentale dell'infezione.

Assai scarsi difatti sono ancora da noi i casi positivi, in confronto dell'estensione dell'epidemia e della molteplicità delle ricerche istituite da tante parti. Ai casi già ricordati, assai pochi, per quanto ci è noto, sono da aggiungere. Ricorderemo un caso di *Visentini*, citato da *Monti*, in una donna itterica ricoverata nell'Ospedale di Feltre e due casi di *Cesa Bianchi* (46) « a sintomatologia generale grave ».

Ed i pochi successi sono soverchiati generalmente da un gran numero di tentativi infruttuosi, la maggior parte dei quali del resto, appunto perchè negativi, non pubblicati.

Il caso di *Ascoli e Perrier* è, p. es., il solo fra 36 studiati allo scopo, in cui sia riuscita la trasmissibilità dell'infezione alle cavie. I due casi di *Cesa Bianchi* rappresentano anch'essi i soli risultati positivi su un numero complessivo di 37 casi di ittero a decorso febbrile, su cui si sono svolte le ricerche dell'autore.

E proprio di questi giorni *Frugoni e Cappellani* (47), che

larga misura; ma è lecito dubitare che questo procedimento avrebbe aumentato il numero dei nostri risultati positivi di trasmissione sperimentale dell'infezione. Risulta difatti da recentissime ricerche di *Garnier e Reilly* (Soc. de Biologie, 5 Maggio 1917) che la virulenza del liquido cefalo-rachidiano è parallela a quella del sangue e che non è legata alle lesioni meningeae, ma fusione delle setticemia iniziale, cosicchè a partire dal III giorno di ittero l'inoculazione è sempre negativa come pel sangue. Non mancano del resto osservazioni di liquido cefalo-rachidiano non virulento anche in periodo di reazione meningeae e di dimostrata virulenza del sangue. Cfr. *Sacquepée e Boidin*, Presse méd., n. 22, 1917, p. 226.

(46) Soc. Lombarda di Sc. Med. e Biol., 15 Febbraio 1917 (Pensiero Medico, nn. 7, 8, 9, 1917).

(47) Acc. Medico Fisica di Firenze, 22 Maggio 1917.

hanno eseguito numerose ricerche sistematiche sugli itterici raccolti in questi ultimi mesi nell'Ospedale S. Osvaldo (Udine) entro i primi sei giorni di malattia, riferiscono di non aver raggiunto la trasmissione sperimentale dell'infezione alle cavie in alcun caso, nè coll'innesto endoperitoneale di 4-5 cmc. di sangue entro i primi sei giorni di malattia, quindi in tempo particolarmente adatto, nè coll'iniezione sottocutanea di contenuto duodenale, nè coll'iniezione sottocutanea di sedimento di orine in III-IV settimana di malattia.

Chi consideri la relativa frequenza con la quale è riuscita la trasmissione sperimentale dell'infezione alle cavie mercè l'innesto di sangue, di orine o di liquido cefalo-rachidiano (*Costa e Troisier*) nei focolai epidemici di ittero infettivo presi in esame in questi ultimi tempi dagli autori stranieri, chi confronti soprattutto colle nostre le cifre fornite in proposito sia dagli autori Giapponesi — onde risulta che nel morbo di *Weil* il sangue è virulento per la cavia nel 100 o/o dei casi fra il IV e V giorno di malattia e ancora nel 50 o/o in VII giornata — sia quelle relative alle nuove ricerche di *Stokes, Ryle e Tytler* (48) col 52 o/o di risultati positivi col sangue prelevato fra il II e il VII giorno di malattia, non può a meno di rilevare un evidente contrasto fra il comportamento della nostra forma di itterizia e quella che, fuori d'Italia, si è mostrata di origine spirochetica. Contrasto cui fa riscontro, come già abbiamo avuto occasione di accennare, anche una scarsa corrispondenza nel quadro clinico, generalmente assai più grave e complesso negli aggruppamenti epidemici la cui natura spirochetica fu dimostrata direttamente che nella grande maggioranza dei nostri casi.

Senza raggiungere difatti la malignità della forma giapponese, la sindrome descritta, come abbiamo visto da *Heubener* e *Reiter* si avvicina assai più della nostra al quadro del morbo di *Weil*.

Ed a caratteri gravi è improntata l'epidemia riconosciuta spirochetica da *Stokes* e *Ryle* e poi da *Stokes, Ryle* e *Tytler*,

(48) The Lancet, 27 Gennaio 1917.

per l'intensità della febbre, per la frequenza e l'estensione delle manifestazioni emorragiche (petecchie, ematemesi, melena), per lo stato di prostrazione degli ammalati, per la frequenza di fenomeni di insufficienza renale e per il relativamente alto numero degli esiti letali.

Ed in genere non meno movimentata e severa è la sintomatologia dei casi che in Francia da varie parti sono stati riconosciuti spirochetici coll'innesto in cavie di sangue, di urine, di liquido cefalo-rachidiano, sintomatologia naturalmente variabile, ma di cui, pur variamente raggruppati e manifesti, sono elementi abituali la febbre elevata, la molteplicità dei fenomeni generali, lo spiccato stato tifico (*Martin e Pettit*), le riprese febbrili (*Garnier e Reilly*), i sintomi di insufficienza epatica e renale (*Renaux, Garnier, Ameuille, Garnier e Gerber* (49), ecc.) e le reazioni meningee [*Costa e Troisier, Sacquepée e Boidin* (50)] colle corrispondenti modificazioni fisiche, chimiche e citologiche del liquido cefalo-rachidiano descritte come pressochè costanti da *Costa e Troisier* (51).

Ora quale è il significato di questo duplice contrasto biologico e clinico? Mentre quelli fra i nostri Colleghi, le cui ricerche non sono state coronate da successo, si son mostrati e si mostrano tuttavia assai scettici sulla natura spirochetica del nostro ittero castrense, la maggior parte di coloro che hanno ottenuto qualche risultato di trasmissione sperimentale, alla stregua di criteri epidemiologici e clinici — che vogliono per altro essere utilizzati con estrema prudenza in tempo di guerra, in cui le speciali condizioni di vita e di ambiente favoriscono l'intrecciarsi e l'evolversi l'una accanto all'altra delle più svariate infezioni — si sono mostrati inclini a generalizzarne la portata e a considerare di natura spirochetica il complesso della nostra epidemia.

Ma è chiaro che, sulla guida degli elementi raccolti sinora,

(49) C. R. Soc. de Biologie, T. 79, n. 20, 1916.

(50) Presse Médicale, n. 22, p. 226, 1917.

(51) Presse Médicale, n. 19, 1917.

il comportamento dei nostri casi di ittero castrense potrebbe corrispondere all'una o all'altra di queste due possibilità: o alla natura essenzialmente diversa della nostra epidemia, ove i casi a reperto spirochetico positivo non rappresenterebbero che dei piccoli focolai di spirochetosi, indipendenti dalla grande maggioranza degli altri casi, più o meno affini sotto l'aspetto clinico ma tuttora oscuri dal lato etiologico, oppure al predominare, da noi, di una forma spirochetica, se non fondamentalmente distinta, certo più attenuata e benigna di quella che su altre fronti è stata oggetto degli studi sopraricordati.

La soluzione dell'importante problema non poteva quindi derivare, a stretto rigore scientifico, che da altre indagini e da altri elementi di fatto, i quali sono riusciti realmente, come vedremo, a mettere in valore l'ultima delle due interpretazioni, da noi sostenuta fin dalla prima nostra memoria, certo la più suggestiva e quella che, pur riaffermando l'unità fondamentale dell'epidemia, rende conto assai facilmente della scarsa infettività del sangue e delle urine dei nostri ammalati.

*
* *

Imponevasi adunque la necessità di ricorrere ad altri mezzi di accertamento della natura spirochetica dell'epidemia in questione.

Fra i mezzi diretti, alcuni, come la ricerca delle spirochete nel sangue (strisci, esame ultramicroscopico) e la cultura del sangue in terreni adatti allo sviluppo di questi germi, non potevano essere tentati utilmente perchè, come per l'infezione sperimentale delle cavie, queste indagini abbisognano di materiale freschissimo, quale è assai difficile avere, come abbiamo detto, negli Ospedali territoriali.

Del resto la dimostrazione diretta delle spirochete nel sangue periferico, se può riuscire con maggiore o minore difficoltà nella cavia infettata sperimentalmente, nell'uomo non ha sortito successo che in via eccezionale (*Nishida, Inada e Ido, Stokes e Ryle, Monti*) anche in focolai conclamati di spirochetosi, certo in ragione dell'estrema rarità dei parassiti circolanti.

E lo stesso può dirsi, sinora almeno, dell'emocoltura, che fu utilizzata in un caso con esito positivo da *Gwin* ed *Ower* (52) e che in un lavoro recente *G. Reiter* (53) consiglia di praticare (non ci consta quali e quanti risultati abbia ottenuto con questo metodo l'autore) seminando il sangue defibrinato di malati recenti in siero di coniglio diluito con soluzione fisiologica (1 : 4 — 6) ed escludendo l'aria con olio sterile di paraffina.

Da noi, l'emocoltura fu praticata, in terreno di *Noguchi* modificato, da *Frugoni* e *Capellani* e non certo con risultati incoraggianti perchè gli autori, pur operando in opportune condizioni di tempo, non hanno visto che in un solo caso delle forme spirochetiche nel liquido ascitico.

Altri metodi diagnostici della spirochetosi itteroemorragica potrebbero derivare e sono derivati difatti dalla nozione da tempo acquisita, attraverso alle ricerche istituite da tante parti anche nel campo dell'infezione sperimentale, che le spirochete abbandonano l'organismo infetto colle urine, colla bile e colle feci, e consistono nella ricerca dei parassiti in questi materiali.

Ma evidentemente l'esame delle feci non può assurgere nell'uomo a valore di metodo diagnostico per le difficoltà di differenziare col solo criterio morfologico le spirochete di *Inada* e *Ido* dalle spirochete banali dell'intestino (54), quali possono osservarsi e talora in gran numero anche in feci normali e più spesso ancora in contingenze morbose svariate.

E per le stesse ragioni, la dimostrazione di spirochete (esame ultramicroscopico, strisci) nel succo duodenale prelevato colla sonda di *Einhorn* in ammalati di ittero castrense, quando non soccorra la prova biologica, che è riuscita negativa, come abbiamo visto, a noi come a *Frugoni* e *Capellani*, non può essere apprezzata che con molta circospezione.

(52) The Lancet, n. 4855, 16 Settembre 1916.

(53) Deut. med. Woch., n. 42, 1916.

(54) Cfr. Sulle spirochete dell'intestino, *Sangiorgi*, Pathologica, n. 181 e 196, 1916-17. Sono in corso di pubblicazione sulle spirochete delle feci interessanti ricerche di *I. Civalleri*.

E di opportune riserve difatti *Frugoni* e *Capellani* hanno circondato il reperto di forme spirochetiche nel liquido duodenale da loro ottenuto in circa $3\frac{1}{4}$ dei casi di ittero castrense, riserve tanto più giustificate in quanto in realtà non è impossibile trovare spirochete morfologicamente più o meno vicine a quelle di *Inada* e *Ido* nel succo duodenale di soggetti che non hanno mai avuto ittero infettivo.

Più attenta considerazione merita la ricerca di spirochete nel sedimento urinario. Questa ricerca, per quanto le modalità di eliminazione delle spirochete colle urine sieno state esattamente precisate sia nell'uomo sia nelle cavie fin dai loro primi lavori dagli autori Giapponesi e Tedeschi, specie da *Ido*, *Hoki* e *Ito*, che nell'uomo hanno fissato, come abbiamo visto, tra il X e il XX-XXV giorno di malattia il periodo più fruttuoso per l'esame (paraboloide), non ha assunto in realtà larga diffusione e non ha acquistato importanza come metodo di accertamento etiologico degli itteri infettivi che in questi ultimi tempi, per opera particolarmente di alcuni autori Francesi (*Martin* e *Pettit*, *Favre* e *Fiessinger* (55), *Garnier* e *Reilly* (56), *Willmaers* e *Renaux* (57), ecc., i quali hanno riferito che la dimostrazione di spirochete sia al paraboloide, sia negli strisci colorati con qualcuno dei metodi classici di colorazione delle spirochete (nitrato di argento, Romanowsky, inchiostro di China, ecc.) o più semplicemente ancora colla fucsina fenicata, previa mordenzatura con soluzione di acido tannico al 5 o/o (*Willmaers* e *Renaux*), potrebbe riuscire positiva, quando sia eseguita ripetutamente e in determinate fasi della malattia (specie dal X al XX-XXV giorno), fino nel 90 o/o dei casi (*Willmaers* e *Renaux*), e che, preziosa sempre per la diagnosi causale delle forme classiche di spirochetosi itterigena, essa acquisterebbe speciale valore per il riconoscimento delle forme leggiere ed apiretiche, là dove più facilmente può fallire la prova biologica (*Garnier* e *Reilly*).

(55) Presse Médicale, n. 71, p. 598, 1916.

(56) C. R. Soc. Biol., t. 80, p. 1, 1917.

(57) Arch. méd. Belges, t. 70, nn. 2-3, 1917.

Noi non possediamo purtroppo una larga esperienza personale in questo ordine di ricerche. Nella convinzione — dimostratasi di poi erronea all'atto pratico — che la prova biologica potesse fornire risultati più decisivi e più frequenti del semplice esame batterioscopico delle urine, noi abbiamo trascurato abitualmente questo esame quando il materiale clinico di itterici era abbondante e allorchè, alla stregua delle indicazioni fornite dagli autori Francesi, le nostre indagini si sono volte, dopo la seconda metà del 1916, alle urine, i casi in questione sono diventati estremamente rari, per lo meno negli Ospedali territoriali.

Abbiamo potuto raccogliere tuttavia (in parte a Cividale, per la gentilezza del Prof. *J. Civalleri*) 9 o 10 casi con reperto positivo di spirochete nelle urine. Si tratta di casi, in cui il reperto di spirochete fu ottenuto in periodo variabile fra l'VIII e la XX giornata, alle volte con gran facilità e in maniera costante per una serie ininterrotta di giorni, alle volte solo dopo ripetuti esami, talora in gran copia e tal'altra invece solo in esemplari estremamente rari e ad essi fanno contrasto altre osservazioni, assolutamente identiche sotto l'aspetto clinico, alcune delle quali sicuramente riferibili alla spirochetosi, in cui la ricerca eseguita in maniera metodica e a periodi ravvicinati di tempo a partire dall'VIII-X giornata di malattia è riuscita sempre negativa. Anche nei casi più decisamente positivi, l'innesto in cavie del sedimento urinario — che per altro non fu eseguito in questi ultimi tempi che in una piccola parte di essi — non ha determinato alcun fenomeno morboso.

Risultati analoghi hanno riferito, nel loro recente lavoro, *Frugoni* e *Capellani*, i quali hanno riscontrato all'esame del sedimento urinario spirochete, corrispondenti morfologicamente a quelle descritte nella spirochetosi ittero emorragica, in 11 su 48 casi.

Anche nei loro casi, come abbiamo già avuto occasione di accennare, la prova biologica è riuscita sempre infruttuosa.

Quale il significato e la natura di queste forme di spirochete ?

Dal punto di vista morfologico e tintoriale — (è da prefe-

rire, quando non si possa adoperare il parabolide, la colorazione col Giemsa che deforma assai meno i parassiti e fornisce preparati assai più eleganti di quelli allestiti col metodo di *Fontana* o colla fucsina fenicata previa mordenzatura con acido tannico) — una parte di esse non si differenziano certo dalle tipiche forme di spirochete, quali si vedono negli strisci di fegato o di sangue del cuore di cavie infettate sperimentalmente, ma là dove questi germi sono molto numerosi è spesso ravvisabile, nei nostri preparati, una più grande varietà di aspetti nei riguardi dello spessore, della lunghezza, del numero delle spire. Malgrado ciò, malgrado cioè questo maggior polimorfismo, che potrebbe tenere all'ambiente urinario e al periodo di eliminazione (forme involutive), è poco probabile che le spirochete delle orine rappresentino un reperto accidentale, perchè in realtà, quando le orine sieno raccolte colle dovute cautele e sia per tal modo evitato l'inquinamento con spirochete banali degli organi genitali, simili forme spirochetiche non si riscontrano nel sedimento orinario in altre condizioni morbose, all'infuori dell'ittero infettivo.

Noi, per lo meno, non siamo riusciti finora a dimostrarne e *Frugoni Capellani*, che hanno avuto risultato positivo in 2 su 21 casi di soggetti immuni di qualsiasi disturbo passato o presente, subbiettivo ed obbiettivo, ma che avevano avuto lunghi e continui contatti con ammalati di ittero castrense, interpretano giustamente questi soggetti come « portatori ed eliminatori di spirochete ».

Manca è vero, per una più sicura interpretazione del significato di queste forme spirochetiche, la prova decisiva dell'innesto sperimentale, ma l'abituale negatività della prova biologica non è sufficiente a sua volta ad infirmare l'importanza causale del reperto in questione.

Contrariamente difatti a quanto succede nell'infezione sperimentale delle cavie, le cui orine sono costantemente e sicuramente infettanti, come è stato riaffermato da *Moreschi* e *Civalleri*, l'innesto di orine umane, anche nei più classici focolai di spirochetosi, è ben lungi dall'esser sempre fruttifero, chè anzi chi confronti la letteratura straniera sul-

l'argomento potrà rendersi conto assai facilmente del fatto che i casi di spirochetosi accertati coll'inoculazione di orine sono di gran lunga più rari di quelli accertati coll'innesto di sangue.

Il che vuol dire che le spirochete delle orine, per lo meno nel periodo in cui sono emesse con una certa abbondanza, sia per effetto della comparsa di anticorpi negli umori dell'organismo, sia per altre condizioni, sono più o meno svirulentate, ciò che è stato del resto già dimostrato colla consueta precisione da *Ido*, *Hoki* e *Ito*, quand'essi hanno stabilito che l'inoculazione di orine umane fra il XIII e il XV giorno di malattia, in periodo cioè di massima eliminazione di spirochete, non dà che un terzo di casi positivi, così come l'innesto di orine durante i primi 10 giorni, quando la dimostrazione diretta dei parassiti al paraboloide riesce estremamente difficile per la loro rarità.

Se, adunque, la virulenza delle spirochete orinarie è più o meno attenuata anche nelle più gravi forme di spirochetosi, nessuna meraviglia che essa lo sia anche in maggior grado nella nostra, in relazione colle sue peculiari note cliniche e biologiche di benignità.

Riassumendo, il reperto di spirochete nelle orine nei nostri casi di ittero castrense, può costituire realmente un argomento, se non assolutamente decisivo, certo assai probativo della loro origine spirochetica; ma il reperto è lungi dall'essere costante e può non essere dimostrabile anche in casi di spirochetosi indubbiamente accertati per altre vie.

*
* *

Con un'altra serie di ricerche, intese alla dimostrazione nel siero dei nostri pazienti di eventuali reazioni immunitarie, noi abbiamo tentato di completare e di integrare le indicazioni — in realtà assai scarse, come abbiamo visto, e non sicuramente decise — offertici dai metodi diretti di investigazione dell'agente morboso.

E valendoci dapprima di un virus spirochetico cortesemente favoritoci dai colleghi *Moreschi* e *Carpi* e in seguito

di altro virus, sempre di provenienza Italiana, nel siero di sangue di un buon numero di ammalati di ittero castrense furono ricercate metodicamente da un lato la reazione di deviazione del complemento e dall'altro la presenza di proprietà spirocheticide.

Per la dimostrazione di anticorpi di *Bordet Gengou* abbiamo adoperato come antigene un estratto in soluzione fisiologica 1:5 di fegato di cavia infettata sperimentalmente e ricco di spirochete, a una dose della metà inferiore a quella capace di inibire per sè parzialmente il sistema emolitico, e, contemporaneamente e parallelamente, un estratto alcoolico di cuore di cavia o di fegato eredo-luetico, ben provati di fronte ai sieri sifilitici, alla stessa dose usata abitualmente nella comune reazione di *Wassermann*.

Ogni siero cioè, previamente inattivato a 54°, 56°, onde evitare la scarsa specificità di risultati che deriva, come è noto, dall'uso di sieri attivi in presenza di antigeni ricchi di lipoidi, fu cimentato, colle consuete classiche modalità, di fronte ad uno o due antigeni spirochetici (senza differenze apprezzabili) e di fronte alla reazione di *Wassermann*.

I risultati sono raccolti nella tabella I.

Dall'esame della quale un primo rilievo s'impone con evidenza ed è questo: che là dove l'inibizione del complemento è presente, non è certo in questione una vera reazione antigene-anticorpi, perchè la reazione è positiva sia di fronte agli estratti specifici, sia di fronte agli estratti alcoolici della reazione di *Wassermann* ed anzi — un solo caso eccettuato (Laverone) — con assai maggior intensità di fronte a questi ultimi, certo in rapporto colla maggiore attività degli estratti alcoolici in confronto degli acquosi. In altre parole, la reattività dell'estratto di fegato di cavia morta di spirochetosi non è legata ai corpi spirochetici, ma esclusivamente ai lipoidi in esso contenuti.

Questi estratti difatti possono reagire e reagiscono realmente, per quanto in minor grado degli alcoolici, anche di fronte ai sieri luetici.

Del resto l'esito quasi sempre negativo della reazione in periodo avanzato di risoluzione della malattia, nel periodo

Tabella I.

Siero inattivato: cmc. 0,1; ambocettore coniglio antimontone: 2 unità e rispettivamente 3 unità per la reazione di Wassermann; complemento (siero di cavia): cmc. 0,05; sospensione eritrociti di montone al 5 o/o: cmc. 0,5. Volume complessivo 2,5 cmc. Controlli: doppia dose di siero, doppia dose di estratto.

Indicazioni personali	Giornata di malattia	Antigene spirochetico	Antigene luetico	Osservazioni
Zampieri V.	XXVII	+++ (58)	+ + +	
Fontanabona	XXX	+ + +	»	
Vergani G.	XIX	»	»	
Pasini G. B.	XXIV	»	+ +	
Melis N.	XVIII	»	+	assenza di sifilide
Lesca D.	XXVII	»	+ + +	
Solinas G.	XXX	»	»	
Cuberti A.	XXX	»	»	
Signorini A.	XXIII	0	0	assenza di sifilide
» »	XXXIV	0	0	
Bianchini G.	XXIII	+ + +	+ + +	
Rigato O.	XXVIII	»	»	
Bigi G.	XXII	+	0	assenza di sifilide
Bettini G.	XXVIII	+ + +	+ + +	
Ammanati G.	XXII	»	+ +	
Saletti A.	XXIV	»	+ + +	
Laverone G.	XXIV	0	+ +	in per. di ric. febbr.
Ghisio G.	XLV	+ + +	+ + +	
Masotto G.	XXV	»	»	
Paris G.	XL	»	»	
Baglioni G.	XXV	»	»	
Trave D.	XXVIII	»	»	
Baldi L.	XII	+ +	+	assenza di sifilide, spiroc. nelle urine
Del Ponte M.	V	+ + +	+ +	
Moratti G.	IX	+	0	assenza di sifilide, spiroc. nelle urine
Loi F.	VIII	+ +	0	» »
Galli G.	XV	0	0	» »
Guglielmo G.	X e XVI	+ + +	+ + +	assenza di spirochete nelle urine
Cortese G.	X	+	+	assenza di sifilide e di spiroc. nelle urine
» »	XX	+ + +	+ + +	
Marcuccio G.	XIV	—	+ +	spiroc. nelle urine.
Salino V.	XXV	—	+ + +	

(58) + + + = emolisi completa; + + = emolisi parziale; + tracce di emolisi; 0 = inibizione completa.

cioè più adatto per la dimostrazione di anticorpi, costituisce per sè un altro argomento in contrasto col concetto di una reazione antigene-anticorpi.

Possiamo aggiungere, a questo proposito, che attraverso varie nostre ricerche, anche col siero di cavie infettate sperimentalmente con virus attenuato (ittero lieve, non mortale) o sopravissute all'infezione in seguito all'iniezione contemporanea di virus e di siero di convalescenti la reazione della deviazione del complemento è riuscita sempre negativa (siero prelevato ad un mese ed oltre di distanza dall'infezione sperimentale).

Nel sangue di convalescenti di ittero castrense, come in quello di cavie vaccinate con virus spirochetico, non sono adunque dimostrabili in misura chiaramente apprezzabile anticorpi specifici di *Bordet-Gengou*, per lo meno in confronto di antigeni rappresentati da estratti acquosi di organi ricchi di spirochete.

Se ed in quanto queste conclusioni possano modificarsi sostituendo a simili estratti delle culture pure di spirochete in ascite soluzione fisiologica, potranno dirlo le osservazioni ulteriori; ottenute le colture, è venuto a mancare a noi il materiale di itterici necessario per questo genere di ricerche.

Ciò premesso, un'altra constatazione può desumersi dalla tabella ed è che in alcuni casi di ittero castrense, senza che esistano indicazioni anamnestiche o fenomeni obiettivi di sifilide, in casi cioè esenti, per quanto è possibile desumere clinicamente, da lue, può aversi positiva la reazione di *Wassermann* e in misura spesso non inferiore a quella fornita dai sieri luetici.

Con quale frequenza e in quali condizioni il fenomeno si manifesti, noi non potremmo precisare, essendoci venuta meno la possibilità di seguire un sufficiente numero di casi in vario periodo di evoluzione (ciò che si è proposto di fare, per nostro consiglio, il collega *I. Civalieri*) ed essendo assai scarse ed incomplete, per quanto noi sappiamo, nella letteratura anche straniera le indagini sullo stesso argomento suscettibili di essere utilizzate in confronto delle nostre,

mentre sarebbe assai interessante il conoscere il modo di comportarsi della reazione di *Wassermann* in altri aggrupamenti epidemici di ittero spirochetico. Ricordiamo a questo proposito che nel lavoro più volte citato di *Martin e Pettit* è riferito che la reazione della deviazione del complemento è riuscita positiva di fronte all'estratto acquoso di fegato di cavia morta di spirochetosi sperimentale (che reagiva anche coi sieri luetici) nei 5 casi ove gli autori l'hanno ricercata, senza che peraltro sia detta l'epoca dell'esame, e che in una memoria di *Costa e Troisier* (59), comparsa quasi contemporaneamente alla nostra comunicazione, sono esposti i risultati ottenuti colla reazione di *Wassermann* in altri 5 casi di spirochetosi e precisamente: due positivi in due casi in periodo non inoltrato di convalescenza (in uno di questi negativo dopo la guarigione), uno positivo alla fine della ricorrenza febbrile, due negativi in periodo di guarigione.

Comunque, attraverso le osservazioni da noi raccolte finora, e dato, come pare, che possa escludersi l'associazione luetica, può dirsi che l'esito positivo della reazione di *Wassermann* deve corrispondere a un dato momento, abbastanza precoce e più o meno rapidamente transitorio, dell'infezione. La reazione difatti è riuscita regolarmente negativa — con una sola eccezione — in periodo avanzato di risoluzione, oltre la XXV giornata di malattia, mentre, come appare dalla tabella, i casi positivi sono stati sempre reclutati al disotto di questo limite.

Chi è pratico di reazione di *Wassermann* sa — e le nostre indagini di controllo, eseguite con sieri itterici di altra provenienza lo confermano — che l'esito positivo della reazione non può tenere semplicemente allo stato di colemia, per sè incapace di influenzare la prova, cosicchè ai risultati positivi raccolti in alcuni casi d'ittero castrense — la cui natura spirochetica è dimostrata dalla trasmissione dell'infezione alle cavie per ciò che riguarda i casi Francesi e pei nostri del reperto di spirochete nelle orine o, come vedremo, dal ri-

(59) Compt. R. Soc. Biol. T. 79, 1916, N. 19.

scontro nel siero di proprietà spirocheticide — deve attribuirsi uno speciale significato.

A questo proposito, noi non potremmo certo sottoscrivere al giudizio di *Costa* e *Troisier*, i quali vedono in questi risultati la dimostrazione della parentela zoologica fra gli agenti specifici della sifilide e della spirochetosi ittero-emorragica, ma riteniamo non azzardato il considerarli come la espressione di una reazione non immunitaria, ma di infezione, come l'espressione cioè di quelle modificazioni chimico-fisiche del siero, cui è riferibile l'esito positivo della reazione di *Wassermann* non solo nella sifilide, ma anche, come è noto, nella lebbra, nella malaria, durante gli accessi febbrili, e, in periodo più o meno precoce e in maniera egualmente transitoria come nella spirochetosi, anche in altre infezioni, quali la scarlattina e il tifo esantematico (60).

Così inteso il significato della reazione di *Wassermann* nella spirochetosi ittero-emorragica e sempre che i nostri risultati sieno confermati e integrati da opportune metodiche ricerche, l'esito positivo della reazione in discorso in casi di ittero infettivo potrebbe costituire un elemento di presunzione in favore della loro natura spirochetica.

* * *

Più fruttuose e decisive le ricerche sul potere spirocheticida del siero di convalescenti. Esse derivano, come è noto, dalle interessanti osservazioni già rese note fin dai primi loro lavori dagli autori Giapponesi (*Hoki* e *Ito*), da *Huebener* e *Reiter* e da *Uhlenhut* e *Fromme* sulle proprietà spirocheticide e spirochetolitiche del siero di convalescenti di spirochetosi ittero-emorragica e rispettivamente di morbo di *Weil*, proprietà alla cui dimostrazione è stato applicato con pieno successo il classico metodo di *Pfeiffer*, inoculando cioè nel peritoneo di cavie un miscuglio virus-siero (1-2 cmc.) ed osservando di poi sia

(60) Cfr. per il tifo esantematico *D. Ottolenghi*, *Igiene Moderna*, 1916, N. 10.

l'andamento dell'infezione sperimentale in confronto dei controlli inoculati con solo virus, sia esaminando all'ultramicroscopio 1½ ora e successivamente 2 ore dopo le modalità di scomparsa dal peritoneo delle spirochete inoculate.

Con questo metodo ed anche, per quanto meno frequentemente, ricercando il potere curativo del siero di fronte all'infezione sperimentale delle cavie (61), gli autori sopracitati e in special modo *Hoki* e *Ito*, cui si deve lo studio più sistematico e preciso dei fenomeni immunitari nella spirochetosi ittero-emorragica, hanno stabilito che gli anticorpi in questione cominciano a comparire nel sangue, benchè in misura incompleta, fra l'VIII e l'XI giorno di malattia e in misura completa e a quanto pare in modo costante fra il XII e il XV giorno, per rimanervi di poi lungamente, persino a distanza di 5 e 8 anni dalla patita infezione.

È pur noto come a queste interessanti constatazioni — dimostrata da varie parti la scarsa efficacia nell'infezione sperimentale delle cavie del salvarvan e del neosalvarsan (*Ido, Uhlenhut e Fromme* ecc.) e di altri prodotti chemioterapici quali l'atoxil, l'optochina (*Uhlenhut e Fromme, Cesa-Bianchi*), e riconosciuto anche nell'infezione umana [cfr. *Müller, C. Foà* (61^{bis})] il debole rendimento di quei preparati a base di Hg. e As. che pur rendono tanti servigi in altre forme di spirochetosi — sia informata la moderna terapia della spirochetosi ittero-emorragica col siero di convalescenti (*Ido, Huebener e Reiter, Uhlenhut e Fromme*) o con i sieri immuni [*Inado, Ido, Hoki, Ito, Wani* (62) ecc.] e i recenti tentativi di profilassi della medesima mercè la vaccinazione [*Ido, Hoki, Ito, Wani* (63)].

(61) È curioso che il siero immune, mentre è provvisto di potere protettivo e curativo, è, a quanto pare, destituito di potere preventivo (immunizzazione passiva). Stando alle ricerche di *Ido, Hoki, Ito Wani* (citati più sotto) l'iniezione in cavie di siero immune qualche giorno prima dell'infezione con spirochete virulente non è capace di salvarle dalla morte.

(61^{bis}) R. Acc. d. Med. d. Torino, 12 Gennaio 1917.

(62) Journ. of exp. med., t. 24, p. 485, 1916.

(63) Journ. of exp. med., t. 24, p. 471, 1916.

Sulla guida di queste ricerche fondamentali, l'eventuale presenza di proprietà spirocheticide nel siero dei nostri pazienti di ittero castrense fu ricercata sia inoculando il siero nel peritoneo di cavie preventivamente infettate — 48-60 ore prima — con una dose sicuramente mortale di virus spirochetico, sia inoculando contemporaneamente il miscuglio siero-virus e seguendo attentamente l'andamento dell'infezione sperimentale in confronto degli animali trattati con una stessa dose di virus + soluzione fisiologica e di quelli trattati con una stessa dose di virus + una dose eguale o superiore di siero normale o patologico di altra provenienza.

A quest'ultimo metodo, avendo fornito i risultati più decisivi, ci siamo attenuti con speciale preferenza e ad esso quindi si riferiscono essenzialmente le osservazioni che stiamo per esporre.

In complesso la ricerca di anticorpi spirocheticidi fu praticata con quest'ultimo procedimento in 35 casi di ittero castrense, a varia distanza dall'inizio della malattia, per lo più in periodo di avanzata risoluzione o di convalescenza, e, contemporaneamente e parallelamente a scopo di controllo, in 37 convalescenti o affetti da affezioni svariate e in particolar modo da tifo, paratifo, ittero di varia natura, manifestazioni luetiche con reazione di *Wassermann* positiva, malaria, ecc.

Il siero fu adoperato, sia fresco sia inattivato a 54°-56°, alle dosi di 0,5-1-2, cmc., attenendoci nella gran maggioranza dei casi a quest'ultima dose.

Il virus spirochetico, consisteva quasi costantemente in 1 cmc. di sospensione a vario titolo in soluzione fisiologica di fegato di cavia morta di spirochetosi sperimentale.

La sostituzione all'emulsione di fegato di cavia di una determinata dose di coltura di spirochete in ascite-soluzione fisiologica non ci ha dato buoni risultati, evidentemente soltanto per la scarsa virulenza delle colture da noi ottenute.

Essendo, come è noto, assai variabile la virulenza del fegato di cavia e tendendo questa virulenza ad esaltarsi nei successivi passaggi, lo stabilire la dose di virus più opportuna per questo genere di ricerche è condizione indispensabile di successo.

Tabella II.

Emulsione di fegato di cavia morta di spirochetosi ittero-emorragica (6 olo) : 1 cmc.

Siero di sangue inattivato : 2 cmc.

Dopo 112 ora di contatto, iniezione endoperitoneale del miscuglio.

Sieri di ittero castrense.

Cavia	Siero di	Giornata di malattia	Esito	Giornata di morte delle cavia	Osservazioni
59	Guagliardo D.	XLV	+	11	rep. necrosc. tipico
61	Modena G.	XLII	»	6	» » »
65	Paris G.	XI	»	6	» » »
68	Bianchini G.	XXXI	soprav.	—	— — —
39	Signorini A.	XXXIV	+	7	rep. necrosc. tipico
60	Provenzano G.	XXIV	soprav.	—	— — —
45	Baglioni G.	XXIII	+	11	rep. necrosc. tipico
46	Rigato O.	XXVIII	soprav.	—	— — —
47	Bigi G.	XXII	soprav.	—	— — —
38	Masotto S.	XXV	+	7	rep. necrosc. tipico
56	Trave D.	XI	»	12	» » »
69	Saletti A.	XXII	»	9	» » »
40	Bettini G.	XXVIII	soprav.	—	— — —
32	Solinas G.	XXX	+	9	rep. necrosc. tipico
37	Cuberti A.	XXX	»	5	» » »

Siero controllo.

Cavia	Siero di	Diagnosi	Esito	Giornata di morte delle cavia	Osservazioni
33	Sarti B.	Tuber. ghian.	+	7	rep. necrosc. tipico
31	Lisotta F.	Conv. tifo	»	6	» » »
42	Martino G.	Ittero cronico	»	7	» » »
36	Fanresotti G.	Bronch. cron.	»	6	» » »
30	Riale G.	Sifilide II	»	5	» » »
43	Pozzi G.	Paratifo	»	5	» » »
44	Rollino F.	Tifo	»	6	» » »
63	Casasola B.	Sifilide III	»	7	» » »
51	Marino A.	Tifo	»	7	» » »
53	N. N.	Sifilide II	»	7	» » »
67	Chiarena F.	Malaria	»	7	» » »
64	Zaccaria B.	Paratifo B.	»	8	» » »
62	Tomola B.	Ittero catarr.	»	6	» » »
58	Saccardo G.	Gastroenterite	»	8	» » »

Controllo del virus.

Cavia	Quantità di emulsione (6 o/o) di fegato di cavia	Esito	Giornata di morte delle cavia	Osservazioni
74	1 cmc.	+	6	reperto necrosc. tipico
71	1 cmc.	»	7	» » »
75	0,5 »	»	7	» » »
76	0,5 »	»	7	» » »
73	0,25 »	»	6	» » »
70	0,25 »	»	8	» » »

Un virus troppo virulento, capace, ad es., di uccidere le cavia di controllo, per iniezione endoperitoneale, in IV giornata così come un virus troppo debole, non mortale prima della X-XI giornata, possono compromettere egualmente i risultati della reazione.

Secondo la nostra ormai non più breve esperienza, la dose *optimum* è rappresentata da quella quantità di virus che determina la morte delle cavia (di peso oscillante tra 250-300 gr.) in VI-VII "giornata dall'iniezione endoperitoneale. Questa dose non è soltanto sicuramente mortale, ma molte volte mortale, perchè nelle nostre ricerche, anche 1/4 e 1/10 di questa dose ha determinato costantemente la morte degli animali nello stesso periodo o in periodo leggermente più lungo della dose intera, cosicchè con essa viene ad essere largamente e certamente compensato il possibile elemento perturbatore della varia resistenza individuale delle cavia.

Chi ha un po' di pratica di spirochetosi sperimentale, non avrà grandi difficoltà a stabilire la dose in questione, che per i 2 tipi di virus da noi usati e resi pressochè fissi attraverso vari passaggi, corrispondeva ad 1 cmc. di una sospensione di fegato in soluzione fisiologica al 4-6 o/o. Naturalmente, quando il virus non è ancora fortemente virulento, occorrono diluizioni minori (al 20-10 o/o). La dose *optimum* di virus mescolata col siero in esame, dopo un contatto di 1/2 ora a temperatura ambiente, veniva inoculata nel peritoneo di cavia di peso oscillante fra 250-300 gr. Un protocollo di ricerche eseguite il 6 e 13 XII 1916 renderà

conto del resto, meglio delle parole, delle modalità di queste esperienze (Tabella II).

Dal confronto di questo e di altri protocolli di esperienze che omettiamo per brevità, il comportamento dei nostri casi di ittero castrense nei riguardi della neutralizzazione del virus spirochetico da parte del siero apparisce informato a tre tipi distinti di reazione:

- a) reazione negativa (45 o/o);
- b) reazione parziale (25 o/o);
- c) reazione completa (30 o/o);

Chiamiamo completa la reazione quando l'inoculazione endoperitoneale di siero riesce a saldare la cavia da una dose sicuramente e parecchie volte mortale di virus spirochetico inoculato contemporaneamente, e parziale quando l'azione del siero non si traduce che in un ritardo sensibile della morte in confronto dei controlli (di almeno 3-4 giorni).

Il seguente protocollo illustra nel modo più chiaro e dimostrativo un esempio di reazione parziale.

Tabella III.

Emulsione di fegato di cavia morta di spirochetosi ittero-emorragica (10 o/o): 1 cmc.

Siero inattivato di Ghisio 1 cmc., di N.N. 2 cmc.; dopo 112 ora di contatto iniezione endoperitoneale del miscuglio.

Cavia	Siero di	Diagnosi	Esito	Giornata di morte delle cavia	Osservazioni
18	Ghisio G.	Itt. castr. in XLV	+	12	rep. necros. tipico, ittero intenso
24	» »	»	»	11	id.
21	» »	»	»	14	id.
26	N. N.	Aort. luet.	»	8	rep. necros. tipico
22	» »	» »	»	8	» » »
23	» »	» »	»	7	» » »
27	sol. fisiol.	—	»	7	» » »
20	»	—	»	8	» » »
29	»	—	»	7	» » »

Molteplici e laboriose ricerche ci hanno permesso di stabilire che le due ultime modalità di reazione sono realmente l'espressione della esistenza nel siero di proprietà spirocheticide specifiche.

Fra i numerosi sieri di controllo (37) saggiati allo scopo, in nessuno difatti l'esito della reazione è riuscito nonchè completo, parzialmente positivo. Unica apparente eccezione il caso di un soldato, *Valdi C.*, proveniente da un'unità del Trentino fortemente infestata da ittero epidemico, nel quale si ebbe una lieve e rapidamente transitoria sindrome febbrile con epistassi iniziale e splenomegalia, senza tracce di itterizia, e il cui siero si mostrò fornito a due riprese di un intenso potere neutralizzante sul virus spirochetico e privo di ogni azione agglutinante sul tifo, paratifo B. e A.

Ma evidentemente questo caso non rappresenta che una forma di spirochetosi anitterica ed ha riscontro, nella moderna letteratura, in altre forme di spirochetosi anitteriche direttamente accertate colla trasmissione dell'infezione alle cavie e manifestantisi con quadri clinici svariati [*Goebel* (64) *Stokes*, *Ryle* e *Tytler*, *Costa* e *Troisier*, *Bloch* ed *Hébert* ecc.] e, nella più antica bibliografia, nei cosiddetti casi di morbo di *Weil* senza ittero.

All'infuori del caso in discorso, cui spetta adunque un posto affatto riservato, è parso anzi, attraverso alle nostre osservazioni, che l'aggiunta al virus di siero, non proveniente — s'intende — da ammalati di ittero castrense, affrettasse non di rado la morte degli animali in confronto di quelli inoculati con solo virus.

Non è privo di qualche interesse, a questo proposito, il rilevare specificatamente che anche i sieri sifilitici, con reazione di *Wassermann* positiva, si sono dimostrati sempre inattivi, ciò che esclude ogni affinità biologica, nei riguardi degli anticorpi, fra le due forme di spirochetosi.

E non è forse inutile ripetere che fra i nostri sieri di controllo, tutti negativi, sono compresi non pochi sieri net-

(64) *Med. Klinik*, 1916, N. 15.

tamente itterici da affezioni itterogene svariate. Il che basta a sua volta ad escludere che nei casi positivi — d'altronde spesso non più itterici — l'azione neutralizzante del siero possa essere in qualche modo legata agli elementi della bile in esso contenuti, secondo una ipotesi che potrebbe essere suggerita dalle concordi osservazioni di *Uhlenhut* e *Fromme* di *Garnier* e *Reilly* (65) e di *Cesa-Bianchi* (66), onde è stato dimostrato che la bile esercita in *vitro* — e forse anche in *vivo* — una non indifferente azione spirocheticida di fronte al virus spirochetico.

Tabella IV.

Emulsione di fegato di cavia morta di spirochetosi ittero-emorragica [8 o/10]: 1 cmc.

Siero di sangue inattivato: 2 cmc.; dopo 112 ora di contatto iniezione endoperitoneale del miscuglio.

Cavia	Siero di	Diagnosi	Esito	Giornata di morte della cavia	Osservazioni
81	Rigato O.	Itt. castr. in XLII gior.	+	10	non ittero; tubercolosi peritoneale; lievi emorr. pulm.
84	» »	» »	soprav.	—	—
83	» »	» »	soprav.	—	—
88	» »	» »	soprav.	—	—
85	Di Pietra A.	Itt. castr. in XIX giorn.	+	6	rep. necrosc. tipico
82	» » »	» »	»	6	» » »
91	» » »	» »	»	6	» » »
94	» » »	» »	»	6	» » »
92	Chioni S.	Itt. catarr.	»	6	» » »
96	» »	» »	»	7	» » »
89	» »	» »	»	6	» » »
95	» »	» »	»	6	» » »

(65) C. R., Soc. de Biol., N. 1, 1917.

(66) Pensiero Medico, 1917, N. 15.

D'altra parte, nei casi positivi, le nostre ricerche sono state circondate da così molteplici cautele, intese a scoprire l'eventualità di risultati puramente accidentali, che crediamo di esserci garantiti da qualsiasi errore di apprezzamento.

Così, in quasi tutti i casi di reazione positiva, completa o parziale, la prova fu ripetuta e qualche volta anche in serie, adoperando sia lo stesso campione di siero, sia del siero dello stesso paziente prelevato in periodo diverso.

Il protocollo riferito a Tabella IV è sufficientemente significativo al riguardo.

Nessun dubbio adunque sull'esistenza nel sangue di una parte dei nostri casi di ittero castrense di veri anticorpi spirocheticiidi specifici, cui spettano probabilmente la struttura e la funzione dei comuni ambocettori batteriolitici, essendo risultato dalle nostre indagini che il siero non perde coll'inattivazione a 54°-55° la sua attività.

Quanto al titolo di questi anticorpi, esso è certo di gran lunga più debole, in rapporto colla natura del germe, di quello riscontrabile nel corso di alcune infezioni batteriche (tifo, colera), che rappresentano il classico terreno della batteriolisi.

Nei nostri casi difatti, per quanto abbiamo ottenuto qualche volta reazione completa anche con 0,5 cmc. di siero, il titolo spirochetidica si è mostrato aggirarsi per lo più fra 1 e 2 cmc.

Dosi analoghe hanno adoperato, come è noto, anche gli autori Giapponesi, *Huebener* e *Reiter*, *Uhlenhut* e *Fromme*.

Solo il *Goebel*, per quanto noi sappiamo, ha riferito, in rapporto a 2 casi di infezione spirochetica da laboratorio, valori spirochetici di 0,1 e 0,01.

Del resto anche negli animali (conigli, cavalli) immunizzati da varie parti (*Inado*, *Ido*, *Hoki*, *Ito* e *Wani*, *Martin* e *Pettit*, *Belfanti* (66^{bis}), *Cesa Bianchi*) e anche da noi (conigli) per mezzo di iniezioni ripetute e crescenti di materiale o di colture spirochetiche, il titolo spirochetidica di fronte alle prove

(66^{bis}) Pensiero Medico, N. 11, 1916.

in vivo è riuscito finora solo eccezionalmente molto elevato, al disotto di 0,1.

Come accennammo più sopra, la presenza di proprietà spirocheticide fu accertata nel 55 o/o dei nostri casi e precisamente nel 30 o/o sotto forma di reazione completa e nel 25 o/o sotto forma di reazione parziale.

Questi dati si riferiscono ad una serie di 28 casi, in cui il siero fu prelevato fra il XX e il XC giorno dall'inizio della malattia. Nelle osservazioni compiute al di sotto del XX giorno (7), fra l'VIII e il XIX, anche in casi la cui natura spirocheticida era resa quasi certa dal reperto di spirochete nelle urine, l'esito della prova è riuscito sempre completamente negativo.

Troppo scarsi sono certo questi dati perchè ci sia permesso di precisare il momento della comparsa degli anticorpi nel corso dell'ittero castrense e d'escludere che essi possano rinvenirsi prima del XX giorno. Ci basterà quindi di raccomandarne la ricerca oltre questo periodo, come quello che può fornire probabilità di successo indubbiamente maggiori.

Anche sulla permanenza della reazione, che gli autori Giapponesi hanno stabilito, come abbiamo visto, lunghissima, persino di anni, non possiamo formulare conclusioni, non possedendo in proposito che poche ricerche istituite in questi ultimi tempi, ricerche — sia detto incidentalmente — in gran parte negative a distanza di 6-8 mesi dall'inizio della malattia.

Comunque, non tenendo conto che delle osservazioni praticate in tempo utile, fra il XX e il XC giorno, sta il fatto che di fronte al 55 o/o di casi positivi si oppone un 45 o/o di casi, nel cui siero non sono dimostrabili tracce manifeste di anticorpi.

Se pei primi la natura spirochetica dell'affezione, dopo quanto abbiamo detto, non ci par dubbia, quale è il significato dei casi negativi? Per quanto la prova di *Pfeiffer* sia costante, secondo le affermazioni degli autori Giapponesi, nella spirochetosi ittero-emorragica, a un dato momento del suo decorso, non ci sembra in alcun modo plausibile l'idea di un diverso rapporto etiologico per quelli fra i nostri casi

che, pur sovrapponendosi esattamente e per le manifestazioni cliniche e pel decorso ai casi positivi, pur facendo parte della stessa epidemia e provenendo spesso dalle stesse unità, si sono mostrati sforniti di anticorpi specifici.

Più consoni ai dettami della logica e ai dati della esperienza clinica e di laboratorio ci sembra invece l'attribuire a tutti questi casi o per lo meno alla grande maggioranza di essi la stessa etiologia spirochetica e il metter sul conto della individualmente diversa facoltà di reazione il diverso loro comportamento di fronte alla ricerca della proprietà spirocheticide. In proporzioni maggiori o minori il fenomeno ha riscontro difatti in altre infezioni e in altre reazioni biologiche specifiche e, nel caso speciale, l'alta serie di reazioni negative potrebbe essere un'altra espressione della benignità della nostra forma di spirochetosi, insufficiente molte volte a determinare un forte *ictus immunisatorius* (setticemia scarsa, periodo setticemico troppo breve, ecc.).

Questo concetto, già sviluppato da noi nella prima comunicazione, ha trovato del resto una sollecita conferma in una nota di *Garnier e Reilly* (67), in cui è detto che, mentre gli anticorpi spirocheticidi parrebbero costanti (poche osservazioni) in casi di spirochetosi itterigena a forma severa, rivestenti la forma clinica dell'ittero infettivo a recrudescenza febbrile, nelle forme lievi (e pur spirochetiche, attraverso il reperto di spirochete nelle urine), che evolvono sotto l'aspetto dell'ittero catarrale, il siero prelevato al momento della convalescenza non è sempre capace di salvare la cavia dalla morte (2 casi positivi su 8).

* *

Stabilita adunque, sulla guida dell'esame batterioscopico delle urine ed in special modo delle ricerche immunitarie soprariferite, l'etiologia spirochetica dell'ittero castrense che fu oggetto delle nostre indagini — esclusi naturalmente i casi

(67) C. R. Soc. Biol. T. 80, N. 2, 1917.

di ittero picrico e i pochi di origine tifica e paratifica o d'altra natura che ad essa possono essersi mescolati, spesso d'altronde di assai facile riconoscimento — le stesse conclusioni possono essere estese legittimamente al complesso degli altri focolai epidemici, che nella stessa epoca e cogli stessi caratteri clinici e di decorso, cogli stessi esiti, collo stesso reperto di spirochete nelle urine (*Frugoni e Capellani*) e cogli stessi attributi di trasmissibilità, per quanto rara, dell'infezione alle cavie, si sono manifestati fra le file del nostro esercito sui vari settori della nostra fronte.

In altre parole, attraverso alle osservazioni e alle ricerche esposte finora, apparisce largamente suffragato e confermato il concetto che anche l'epidemia Italiana, come le altre epidemie d'itterizia svoltesi contemporaneamente in altri paesi, specie negli eserciti Francesi, Inglesi e Tedeschi, sia riconducibile nei rapporti dell'agente etiologico, se non nei riguardi delle sue manifestazioni morbose, ad una forma di spirochetosi identica o assai vicina alla spirochetosi ittero-emorragica di *Inado e Ido*. Assai vicina certo.

I caratteri morfologici e tintoriali del germe osservato in Italia, come altrove, corrispondono difatti essenzialmente, pur nello stesso polimorfismo, a quelli tracciati dagli autori Giapponesi e Tedeschi, anche nei rapporti di quella struttura granulare o nodulare, osservabile talora in speciali condizioni (paraboloide, ecc.), ond'è derivato il nome di *spirochaeta nodosa* (*Huebener e Reiter*), struttura granulare che per *G. Reiter* (68) corrisponde in parte a fatti degenerativi e in parte a speciali formazioni (gemme) visibili anche su materiale fresco ed in colture giovani, quali sono state descritte anche in altre spirochete, mentre per *Cesa Bianchi* è sempre l'espressione di processi regressivi. E così dicasi dei caratteri biologici. Abbiamo già illustrato diffusamente l'identità, salvo la diversa relativa frequenza e intensità del fenomeno, delle reazioni immunitarie, e abbiamo già visto come sia comune ai diversi virus spirochetici l'elettività dell'azione patogena per le cavie,

(68) Loc. cit.

salvo la maggior o minor facilità d'attecchimento, e come sia uguale il quadro anatomo-patologico in esse determinato. Ci resta da aggiungere che anche nelle colture — ottenute ormai da varie parti (69) sia nel mezzo di Noguchi modificato, cui han ricorso sia dal Maggio 1915 *Inada* e *Ido* (70), sia, più spesso e più semplicemente, in trassudati o essudati umani o in siero diluito di varie specie animali (*G. Reiter* e *Ramme*, *G. Reiter*, *Martin*, *Pettit* e *Vaudremer* (71), *Cesa Bianchi* e *Vallardi* (72), *Belfanti* ecc.), secondo il metodo preconizzato contemporaneamente da *Ido* e *Matzusi* (73) e da *Ungermann* (74) — i parassiti in questione, pur di così diversa provenienza, presentano fondamentalmente le stesse caratteristiche e perciò che riguarda gli aspetti morfologici, la mobilità, la durata della virulenza ecc. e perciò che si riferisce alle condizioni di coltivabilità, durata dello sviluppo, optimum di temperatura sui 25°, anaerobiosi facoltativa, ecc.

Quanto all'affermazione di una vera e propria identità, la storia delle emospirochetosi ricorrenti, che sotto l'aspetto clinico ed etiologico offrono tanti punti di contatto colla spirochetosi ittero-emorragica e di cui oggi sono distinte alcune entità ben definite (spirochetosi Europea = spiroch. *Obermayer*; Americana = spir. *Novy*; Africana = spir. *Duttoni*;

(69) Abbiamo ottenuto anche noi colture pure di spirochete, partendo dal sangue del cuore di cavia infettate sperimentalmente, con due ceppi distinti di virus, nel miglior modo in ascite diluita (1/2-1/3) o in siero di coniglio diluito 1:5 con soluzione fisiologica. Più sicuro il successo e più rigogliosa la cultura, per quanto ci fu dato di vedere, se il tubo era protetto da uno strato di olio di paraffina sterile.

(70) Liquido ascitico con aggiunta di pezzettini di rene di cavia; sovrapposizione di uno strato di olio di paraffina.

(71) C. R. Soc. Biol., 1917.

(72) Pensiero Medico, n. 9, 1917.

(73) Journal of. exp. med. T. 23, n. 4, Aprile 1916. Gli aa. hanno ottenuto colture pure di spirochete anche in mezzi solidi (agar sangue, gelatina sangue).

(74) Deut. med. Woch., n. 15, 1916.

Asiatica = spir. *Carteri*, ecc.) in relazione soprattutto ai diversi reciproci rapporti immunitari, ci insegna di quali e quante rivegge essa deve essere circondata.

Non è stato difatti per anco stabilito, per quanto noi sappiamo, se i sieri di convalescenti o i sieri immuni ottenuti con un virus spirochetico di data provenienza, per es. Europea, si comportino egualmente di fronte, mettiamo, al virus Giapponese e viceversa, ciò che potrebbe essere decisivo per la soluzione dell'interessante questione, ed è quindi tuttora in sospenso se alla diversa complessità e malignità delle varie forme di spirochetosi ittero-emorragica corrispondano specie o varietà distinte di uno stesso gruppo di virus o se esse non siano più semplicemente e in tutti i casi che l'espressione di diverse condizioni locali o individuali o di variazioni non essenziali del genio epidemico.

Non conviene dimenticare difatti che anche in uno stesso centro epidemico e quindi in rapporto certamente con uno stesso tipo di virus possono osservarsi e sono state osservate le più svariate forme cliniche (75), e si sono visti evolvere gli uni accanto agli altri casi lievi e casi gravi e mortali, ciò che del resto è assai facilmente comprensibile alla stregua degli insegnamenti della patologia, e, nel caso specifico, alla stregua delle nozioni acquisite sul virus spirochetico, sul carattere inizialmente setticemico dell'infezione, sulle molteplicità e varietà delle sue localizzazioni e delle lesioni che esso può determinare a carico dei vari organi, localizzazioni e lesioni così minutamente e proficuamente illustrate dal professor *A. Monti* nelle sue ricerche istologiche sull'infezione sperimentale delle cavie, certo le più complete e precise che sieno apparse sull'argomento (76).

(75) In Italia, dove pure la spirochetosi ha presentato un' assai più grande uniformità di espressioni cliniche, *D. Siccardi* ha ora descritto (*Gazzetta degli Ospedali* N. 47, 1917) un caso assai interessante di porpora infettiva, senza ittero, sostenuta indubbiamente dalla spirocheta ittero-emorragica (trasmissione nelle cavie).

(76) Cfr. il recente lavoro riassuntivo di *A. Monti* (*Boll. N. 1 della Soc. Med. Chir. di Pavia*, seduta 4 Aprile 1917) comparso

Sta comunque il fatto che alla forma Italiana spetta, come abbiamo visto, per la minor complessità del quadro morboso, per l'abituale benignità del decorso e degli esiti, per l'assai più notevole uniformità di espressioni cliniche per la minor virulenza del virus e per l'incostanza delle reazioni immunitarie, una certa individualità e non solo in confronto della forma Giapponese, ma anche di quelle descritte in condizioni presso a poco eguali sulle fronti Francese, Inglese e Tedesca. E questa speciale individualità, sia essa l'espressione di una varietà differenziata o più semplicemente di una varietà attenuata di spirochetosi ittero-emorragica, potrebbe invocarsi in favore del concetto che la nostra epidemia, anziché importata da oriente a occidente, siccome fu supposto da *A. Monti* e da *U. Gabbi* (77), sia invece di origine autotona, nel senso che da noi, come altrove, le condizioni speciali di vita e di ambiente (trincea) create dalla guerra abbiano determinato l'accendersi in forma diffusamente epidemica di focolai limitati o latenti di infezione.

L'ipotesi non appare irragionevole a chi consideri che l'ittero spirochetico è forse affezione d'ogni tempo e d'ogni paese, anche all'infuori dei periodi di guerra, come dimostra la storia epidemiologica degli itteri infettivi (78), in parte almeno con ogni probabilità d'origine spirochetica, e che, qualunque siano le modalità di trasmissione dell'infezione non ancora concordamente precisate (79), esistono all'infuori dell'uomo infermo (feci, urine), altre sorgenti, altri serbatoi di

durante la stampa di questa memoria, nel quale, oltre ad essere riferiti alcuni altri casi di trasmissione dell'infezione alle cavie col sangue e in un caso colle urine, il quadro istologico dell'infezione sperimentale è corredato da splendide tavole a colori.

(77) *Rif. Medic.*, N. 11, 1917.

(78) Nel recentissimo citato lavoro del *Monti* è tracciato in maniera proficua la storia delle passate epidemie di ittero infettivo in Italia e altrove.

(79) Senza entrare nel merito della questione delle varie modalità di trasmissione dell'infezione, per via idrica o in genere per bocca, attraverso la pelle, per l'intermezzo di punture di insetti (*G. Reiter*) ecc., ci limiteremo a rilevare, d'accordo del resto con molti

virus, rappresentati forse da alcuni animali domestici (*G. Reiter*) e, in maniera indubbiamente accertata, dai ratti di fogna [*Miyajima* (80), *Ido, Hoki, Ito e Wani, Stokes, Ryle e Tytler, Martin e Pettit* (81)] non soltanto di località connesse ai centri epidemici (miniere, trincee ecc.), ma anche lontane e indenni da ogni manifestazione di ittero infettivo (*Courmont e Durand* (82)).

Importata o autoctona del resto, la questione non ha che una relativa importanza nei riguardi dei provvedimenti sanitari che si riconnettono alla identificazione etiologica di questa forma di itterizia. E assai minore ancora ne ha la questione del nome. Quello di spirochetosi ittero-emorragica non risponde certo all'abituale quadro clinico della nostra epidemia, ove le manifestazioni di diatesi emorragica costituiscono, come abbiamo visto, l'eccezione, ma, oltre che consacrato dall'uso, esso può apparire giustificato in rapporto alla trasmissione sperimentale dell'infezione alle cavie, che rappresenta pur sempre il criterio più decisivo per l'accertamento etiologico. D'altra parte la denominazione di spirochetosi ittero-albuminurica proposta dal *Gabbi* non è forse più esattamente espressiva, in quanto mette in rilievo un sintomo che nella nostra forma morbosa è tutt'altro che costante e quando esiste, per la sua abituale tenuità e transitorietà, non ha spesso maggior significato delle albuminurie febbrili di tanti altri stati infettivi, mentre, a loro volta, i nomi da altri e anche da noi usati di spirochetosi itterogena o di ittero spirochetico si prestano a confusione con altre forme etiologicamente e

autori, l'estrema rarità del contagio diretto, così come apparisce non soltanto dall'osservazione clinica ma anche da quella di laboratorio. In molti mesi di ricerche sperimentali, non ci fu mai dato difatti di osservare un solo caso di infezione spontanea in cavie, mantenute nella stessa gabbia a contatto con cavie infette. Così, ugualmente, *G. Reiter* e *Cesa-Bianchi* in contrasto con le rare osservazioni positive segnalate da *Uhlenhut e Fromme, Goebel, Moreschi, Civalieri*.

(80) Cit. da *Ido, Hoki, Ito e Wani*.

(81) Soc. d. Biol., 6 Gennaio 1917.

(82) Bull. Méd., N. 5, 1917.

cl clinicamente distinte di emospirochetosi ricorrente, capaci anche esse di manifestarsi talora con una sindrome itterica, quale la spirochetosi Africana (tifoidea biliosa) a la spirochetosi Asiatica.

Quello che importa in realtà — nei riguardi scientifici e pratici — è che la nostra forma di ittero castrense sia stata ricondotta ad una etiologia fondamentalmente uguale a quella della spirochetosi ittero-emorragica e che a così breve distanza dai classici studi Giapponesi sia venuta, attraverso tante e concordi ricerche, la dimostrazione che questa nuova entità etiologica presenta nel campo degli itteri infettivi una estensione assai più grande di quanto non si fosse supposto a principio e, sul terreno clinico, degli amplissimi confini, che vanno dalle forme più lievi e quasi monosintomatiche di ittero alle forme più gravi e complesse, riaffermando per tal modo il concetto della possibile unità etiologica delle varie forme di ittero epidemico, già intuito da oltre 30 anni, alla luce della sola osservazione clinica, da alcuni autorevoli autori (*Kelsch, Chauffard, Patella*).

1 Giugno 1917.



